

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Velsipity 2 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene etrasimod arginina equivalente a 2 mg di etrasimod.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,0156 mg del colorante tartrazina (E102).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compressa di forma rotonda rivestita con film di colore verde di circa 6 mm di diametro, con la scritta "ETR" impressa su un lato e la scritta "2" sul lato opposto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Velsipity è indicato per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 16 anni affetti da colite ulcerosa (CU) da moderatamente a gravemente attiva che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nella gestione della colite ulcerosa.

Posologia

La dose raccomandata è di 2 mg di etrasimod una volta al giorno.

Dose saltata

Se si salta una dose, la dose prescritta deve essere assunta all'orario successivo programmato; la dose successiva non deve essere raddoppiata.

Sospensione della dose

Se il trattamento viene interrotto per 7 o più giorni consecutivi, si raccomanda di riprendere il trattamento assumendo il medicinale con del cibo per le prime 3 dosi.

Popolazioni particolari

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Etrasimod deve essere usato con cautela nei pazienti anziani di età superiore a 65 anni, considerati i dati limitati disponibili e il potenziale aumento del rischio di reazioni avverse in questa popolazione.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Etrasimod non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di etrasimod nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 16 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Considerati i dati limitati negli adolescenti di età pari o superiore a 16 anni, etrasimod deve essere usato con cautela soprattutto quando il peso corporeo è inferiore a 40 kg a causa del potenziale aumento dell'esposizione (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Uso orale.

Si raccomanda di somministrare etrasimod con del cibo per i primi 3 giorni per attenuare i potenziali effetti transitori di riduzione della frequenza cardiaca correlati all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Etrasimod può quindi essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse devono essere deglutite intere con acqua e non devono essere divise, frantumate o masticate poiché questi metodi non sono stati studiati nelle sperimentazioni cliniche.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Stato di immunodeficienza (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti che negli ultimi 6 mesi hanno avuto infarto miocardico, angina pectoris instabile, ictus, attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata che ha richiesto ospedalizzazione o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA).
- Pazienti con anamnesi o presenza di blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo o terzo grado di tipo Mobitz II, sindrome del seno malato o blocco seno-atriale, a meno che il paziente non abbia un pacemaker funzionante.
- Infezioni attive gravi, infezioni croniche attive come epatite o tubercolosi (vedere paragrafo 4.4).
- Tumori maligni attivi.
- Grave compromissione epatica
- Durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Bradiaritmia e ritardi di conduzione atrio-ventricolare

Inizio del trattamento con etrasimod

Prima dell'inizio del trattamento con etrasimod, deve essere eseguito un elettrocardiogramma (ECG) in tutti i pazienti per valutare eventuali anomalie cardiache preesistenti. Nei pazienti con determinate condizioni preesistenti, si raccomanda il monitoraggio della prima dose (vedere di seguito). Quando si riprende il trattamento a seguito di un'interruzione di 7 o più giorni consecutivi, si può prendere in considerazione di ripetere l'ECG basale e/o il monitoraggio in base ai risultati della prima valutazione, al cambiamento delle caratteristiche del paziente e alla durata dell'interruzione.

L'inizio del trattamento con etrasimod può comportare una diminuzione transitoria della frequenza cardiaca e ritardi della conduzione AV (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Si deve prestare cautela quando si inizia la terapia con etrasimod in pazienti in trattamento con un beta-bloccante a causa dei potenziali effetti additivi sulla riduzione della frequenza cardiaca. Analoga cautela deve essere adottata se i pazienti ricevono bloccanti dei canali del calcio, medicinali che prolungano l'intervallo QT, sostanze antiaritmiche di classe Ia e di classe III (vedere paragrafo 4.5), poiché la co-somministrazione di queste sostanze con etrasimod può portare ad effetti additivi.

Potrebbe essere necessaria l'interruzione temporanea del trattamento con beta-bloccanti prima di iniziare ad assumere etrasimod, a seconda della frequenza cardiaca a riposo prima dell'inizio del trattamento con etrasimod (vedere anche il paragrafo seguente e il paragrafo 4.5). Se si ritiene necessaria un'interruzione, il trattamento con un beta-bloccante può essere ripreso a seconda del tempo impiegato a raggiungere la frequenza cardiaca basale. Il trattamento con beta-bloccanti può essere iniziato nei pazienti che ricevono dosi stabili di etrasimod.

Prima di iniziare il trattamento con etrasimod è necessario consultare un cardiologo per determinare il rapporto rischio-beneficio complessivo e la strategia di monitoraggio più appropriata nei pazienti con le seguenti condizioni:

- Prolungamento significativo dell'intervallo QT ($QTcF \geq 450$ msec negli uomini, ≥ 470 msec nelle donne).
- Aritmie che richiedono un trattamento con medicinali antiaritmici di classe Ia o di classe III.
- Cardiopatia ischemica instabile, anamnesi di arresto cardiaco, malattia cerebrovascolare (verificatasi più di 6 mesi prima dell'inizio del trattamento) o ipertensione non controllata.
- Anamnesi di bradicardia sintomatica, sincope cardiogena ricorrente o apnea del sonno grave non trattata.

Monitoraggio della prima dose in pazienti con determinate condizioni cardiache preesistenti

A causa del rischio di diminuzioni transitorie della frequenza cardiaca all'inizio del trattamento con etrasimod, dopo la prima dose si raccomanda un monitoraggio di 4 ore per segni e sintomi di bradicardia sintomatica nei pazienti con frequenza cardiaca a riposo < 50 bpm, blocco AV di secondo grado [tipo Mobitz I] o anamnesi di infarto miocardico o insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti devono essere monitorati durante questo periodo di 4 ore mediante misurazione oraria della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Si raccomanda di eseguire un ECG prima e alla fine di questo periodo di 4 ore.

Si raccomanda un monitoraggio aggiuntivo nei pazienti se al termine del periodo di 4 ore:

- la frequenza cardiaca è < 45 bpm;
- la frequenza cardiaca è al valore più basso dopo la somministrazione della dose, suggerendo che la diminuzione massima della frequenza cardiaca potrebbe non essere stata ancora raggiunta;
- l'ECG mostra evidenza di una nuova insorgenza di blocco AV di secondo grado o superiore;

- l'intervallo QTc è ≥ 500 msec.

In questi casi, deve essere avviata una gestione appropriata e l'osservazione deve continuare fino alla risoluzione dei sintomi/degli esiti. Se è necessario un trattamento medico, il monitoraggio deve essere continuato durante la notte e deve essere ripetuto un periodo di monitoraggio di 4 ore dopo la seconda dose di etrasimod.

Infекции

Rischio di infekции

Etrasimod provoca una riduzione media della conta linfocitaria nel sangue periferico dal 43 al 55% dei valori basali nell'arco di 52 settimane a causa del sequestro reversibile dei linfociti nei tessuti linfoidi (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, etrasimod potrebbe aumentare la suscettibilità alle infekции (vedere paragrafo 4.8).

Prima di iniziare il trattamento, è necessario ottenere un emocromo completo (CBC) recente, inclusa la conta dei linfociti (ovvero, negli ultimi 6 mesi o dopo l'interruzione della precedente terapia per CU).

Si raccomanda inoltre la valutazione periodica del CBC durante il trattamento. Una conta assoluta dei linfociti $< 0,2 \times 10^9/L$, se confermata, deve portare all'interruzione della terapia con etrasimod fino al raggiungimento di un valore $> 0,5 \times 10^9/L$, quando si potrà prendere in considerazione la ripresa del trattamento con etrasimod (vedere paragrafo 4.2).

L'inizio del trattamento con etrasimod nei pazienti con qualsiasi infektion attiva deve essere ritardato fino alla risoluzione dell'infektion (vedere paragrafo 4.3).

Ai pazienti deve essere indicato di segnalare tempestivamente eventuali sintomi di infektion al proprio medico. Nei pazienti che presentano sintomi di infektion durante la terapia devono essere impiegate strategie diagnostiche e terapeutiche efficaci.

Se un paziente sviluppa un'infektion grave, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con etrasimod.

Poiché gli effetti farmacodinamici residui, come la riduzione degli effetti sulla conta dei linfociti periferici, possono persistere fino a 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento di etrasimod, il monitoraggio per le infekции deve essere continuato durante questo periodo (vedere paragrafo 5.1).

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

La PML è un'infektion virale opportunistica del cervello causata dal virus John Cunningham (JCV), che si verifica tipicamente in pazienti immunocompromessi e che può portare alla morte o a grave disabilità. I sintomi tipici associati alla PML sono diversi, progrediscono nell'arco di giorni o settimane e comprendono debolezza progressiva su un lato del corpo o goffaggine nei movimenti degli arti, disturbi della vista e alterazioni nel pensiero, nella memoria e nell'orientamento che portano a confusione e cambiamenti della personalità.

La PML è stata segnalata in pazienti con sclerosi multipla trattati con modulatori del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P) ed è stata associata ad alcuni fattori di rischio (ad es. pazienti immunocompromessi, politerapia con immunosoppressori). I medici devono prestare attenzione ai sintomi clinici o a esiti neurologici inspiegabili che potrebbero suggerire la PML. Se si sospetta la PML, il trattamento con etrasimod deve essere sospeso finché la PML non venga esclusa mediante un'appropriata valutazione diagnostica.

Se la PML viene confermata, il trattamento con etrasimod deve essere interrotto.

Trattamento precedente e concomitante con terapie antineoplastiche, immunomodulanti o immunosoppressive non corticosteroidee

Negli studi clinici, i pazienti che hanno ricevuto etrasimod non dovevano assumere un trattamento concomitante con terapie antineoplastiche, immunomodulanti o immunosoppressive non corticosteroidee utilizzate per il trattamento della CU. Negli studi clinici, l'uso concomitante di corticosteroidi era consentito; tuttavia, i dati a lungo termine sull'uso concomitante di etrasimod e corticosteroidi sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

È necessario prestare cautela durante la co-somministrazione di etrasimod con terapie antineoplastiche, immunomodulanti o immunosoppressive (compresi i corticosteroidi) ai pazienti, a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario durante tale terapia (vedere paragrafo 4.5).

Quando si passa a etrasimod da terapie immunosoppressive, devono essere considerati la durata degli effetti e il meccanismo d'azione per evitare effetti additivi indesiderati sul sistema immunitario. Potrebbe essere necessario applicare un periodo di washout adeguato.

Vaccinazioni

Non sono disponibili dati clinici sulla sicurezza e sull'efficacia delle vaccinazioni nei pazienti che assumono etrasimod. Le vaccinazioni potrebbero essere meno efficaci se somministrate durante il trattamento con etrasimod. Se sono necessarie vaccinazioni con vaccini vivi attenuati, queste devono essere somministrate almeno 4 settimane prima dell'inizio del trattamento con etrasimod. L'uso di vaccini vivi attenuati durante il trattamento con etrasimod e per almeno 2 settimane dopo il trattamento deve essere evitato (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda di aggiornare le vaccinazioni in accordo con le attuali linee guida sull'immunizzazione prima di iniziare la terapia con etrasimod.

Danno epatico

Nei pazienti in trattamento con etrasimod possono verificarsi aumenti delle aminotransferasi (vedere paragrafo 4.8). Prima dell'inizio del trattamento con etrasimod devono essere disponibili analisi con livelli recenti di transaminasi e bilirubina (ovvero, eseguite negli ultimi 6 mesi).

In assenza di sintomi clinici, le transaminasi epatiche e i livelli di bilirubina devono essere monitorati ai mesi 1, 3, 6, 9 e 12 di terapia e successivamente periodicamente.

I pazienti che sviluppano sintomi indicativi di disfunzione epatica, come nausea, vomito, dolore addominale, stanchezza, anoressia o ittero e/o urine scure inspiegabili, devono sottoporsi a un controllo degli enzimi epatici. Etrasimod deve essere interrotto se viene confermato un danno epatico significativo (ad esempio, l'alanina aminotransferasi (ALT) supera di 3 volte il limite superiore della norma (ULN) e la bilirubina totale supera di 2 volte l'ULN).

La ripresa della terapia dipenderà dall'eventuale accertamento di un'altra causa di danno epatico e dai benefici per il paziente derivanti dalla ripresa della terapia con etrasimod rispetto ai rischi di recidiva della disfunzione epatica. Sebbene non siano disponibili dati per stabilire se i pazienti con malattia epatica preesistente corrano un rischio maggiore di mostrare valori elevati nelle prove di funzionalità epatica durante l'assunzione di etrasimod, è necessario prestare cautela nei pazienti con un'anamnesi di malattia epatica significativa.

Pressione arteriosa aumentata

Negli studi clinici, l'ipertensione è stata segnalata più frequentemente nei pazienti trattati con etrasimod rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.8). La pressione arteriosa deve essere monitorata durante il trattamento con etrasimod e gestita in modo appropriato.

Donne in età fertile

Sulla base di studi sugli animali, etrasimod può causare danni al feto (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). A causa del rischio per il feto, etrasimod è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). Prima dell'inizio del trattamento, le donne in età fertile devono essere informate di questo rischio per il feto, devono avere un test di gravidanza negativo e devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 14 giorni dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.6).

Edema maculare

I modulatori dei recettori S1P, incluso etrasimod, sono stati associati a un aumento del rischio di edema maculare. Edema maculare con o senza sintomi visivi è stato riportato nello 0,3% dei pazienti trattati con Velsipity.

I pazienti con anamnesi di diabete mellito, uveite e/o malattia retinica sottostante/concomitante presentano un rischio maggiore di edema maculare durante la terapia con etrasimod (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda che questi pazienti effettuino una valutazione oftalmica prima di iniziare il trattamento con etrasimod e valutazioni di follow-up durante la terapia.

Nei pazienti che non presentano i fattori di rischio sopra indicati, si raccomanda di effettuare una valutazione oftalmica del fondo oculare, inclusa la macula, entro 3-4 mesi dall'inizio del trattamento con etrasimod (i casi riportati con etrasimod si sono manifestati in questo intervallo di tempo) e in qualsiasi momento se si verifica un cambiamento nella vista durante l'assunzione di etrasimod.

I pazienti che presentano sintomi visivi di edema maculare devono essere valutati e, qualora la condizione dovesse essere confermata, il trattamento con etrasimod deve essere interrotto. La decisione se riprendere o meno il trattamento con etrasimod dopo la risoluzione della condizione deve tenere conto dei potenziali benefici e rischi per il singolo paziente.

Tumori maligni

Sono stati segnalati casi di tumori maligni (inclusi tumori maligni cutanei) in pazienti trattati con modulatori dei recettori S1P. Se si osserva una lesione cutanea sospetta, è necessario valutarla tempestivamente.

Poiché esiste un rischio potenziale di escrescenze cutanee maligne, i pazienti trattati con etrasimod devono essere avvertiti di non esporsi alla luce solare senza protezione. Questi pazienti non devono essere sottoposti a fototerapia concomitante con radiazioni UV-B o fotochemioterapia-PUVA.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Sono stati segnalati rari casi di PRES in pazienti trattati con modulatori dei recettori S1P. Qualora un paziente trattato con etrasimod dovesse sviluppare qualsiasi sintomo/segno neurologico o psichiatrico (ad es. deficit cognitivi, cambiamenti comportamentali, disturbi visivi corticali o qualsiasi altro sintomo/segno neurologico corticale), qualsiasi sintomo/segno indicativo di un aumento della pressione intracranica o un deterioramento neurologico accelerato, il medico deve programmare tempestivamente un esame obiettivo e neurologico completo e deve prendere in considerazione l'esecuzione di una RM. I sintomi della PRES sono generalmente reversibili, ma possono evolvere in ictus ischemico o emorragia cerebrale. Un ritardo nella diagnosi e nel trattamento può portare a sequele neurologiche permanenti. Se si sospetta la PRES, il trattamento con etrasimod deve essere interrotto.

Interazione con altri medicinali, polimorfismo di CYP2C9

Etrasimod non deve essere co-somministrato con un agente terapeutico o una combinazione di agenti che sono inibitori da moderati a forti di due o più dei seguenti enzimi CYP (CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4) a causa del rischio di aumento dell'esposizione a etrasimod (vedere paragrafo 4.5).

L'uso di etrasimod non è raccomandato quando co-somministrato con un agente terapeutico o una combinazione di agenti che sono induttori da moderati a forti di due o più dei seguenti enzimi CYP (CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4) a causa del rischio di ridotta esposizione a etrasimod (vedere paragrafo 4.5).

L'uso di etrasimod non è raccomandato a pazienti che sono accertati o sospetti metabolizzatori scarsi del CYP2C9 (< 5% della popolazione) e che assumono medicinali che sono inibitori moderati o forti del CYP2C8 e/o CYP3A4 a causa del rischio di aumento dell'esposizione di etrasimod (vedere paragrafo 4.5).

Effetti respiratori

Riduzioni del volume espiratorio forzato assoluto in 1 secondo (FEV₁) e della capacità vitale forzata (FVC) sono state osservate in pazienti trattati con modulatori dei recettori S1P, incluso etrasimod. Etrasimod deve essere usato con cautela nei pazienti con gravi malattie respiratorie (ad esempio fibrosi polmonare, asma e malattia polmonare cronica ostruttiva).

Eccipienti

Tartrazina

Questo medicinale contiene tartrazina (E102), che può causare reazioni allergiche.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto degli inibitori di CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4 su etrasimod

La co-somministrazione di etrasimod con fluconazolo allo stato stazionario (inibitore moderato di CYP2C9 e CYP3A4) ha aumentato l'esposizione (AUC) a etrasimod dell'84%. La co-somministrazione di etrasimod con un agente terapeutico o una combinazione di agenti inibitori da moderati a forti di due o più dei seguenti enzimi CYP (CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4) (ad es., fluconazolo) aumenta l'esposizione a etrasimod e non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Effetto degli induttori di CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4 su etrasimod

La co-somministrazione di etrasimod con rifampicina (induttore forte di CYP3A4 e moderato di CYP2C8 e CYP2C9) ha ridotto l'esposizione (AUC) a etrasimod del 49%. La co-somministrazione di etrasimod con un agente terapeutico o una combinazione di agenti induttori da moderati a forti di due o più dei seguenti enzimi CYP (CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4) (ad es., rifampicina, enzalutamide) diminuisce l'esposizione a etrasimod e non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Effetto del polimorfismo del CYP2C9

A causa del potenziale aumento dell'esposizione a etrasimod, la co-somministrazione di etrasimod in pazienti che sono accertati o sospetti metabolizzatori scarsi del CYP2C9 (< 5% della popolazione) e

che assumono medicinali inibitori moderati o forti di CYP2C8 e/o CYP3A4 non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Beta-bloccanti e calcioantagonisti

L'inizio dell'assunzione di un beta-bloccante con un trattamento stabile con etrasimod non è stato studiato.

L'effetto della co-somministrazione di etrasimod e di un calcioantagonista non è stato studiato.

Si raccomanda cautela nei pazienti che assumono medicinali che rallentano la frequenza cardiaca o la conduzione atrio-ventricolare a causa dei potenziali effetti additivi sulla riduzione della frequenza cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali antiaritmici, medicinali che prolungano l'intervallo QT, medicinali che potrebbero ridurre la frequenza cardiaca

Etrasimod non è stato studiato in pazienti che assumevano medicinali che prolungano l'intervallo QT.

I medicinali antiaritmici di classe Ia (ad esempio, chinidina, procainamide) e di classe III (ad esempio, amiodarone, sotalolo) sono stati associati a casi di torsione di punta in pazienti con bradicardia. Se si prende in considerazione il trattamento con etrasimod in pazienti che assumono medicinali antiaritmici di classe Ia o di classe III, si deve chiedere il parere di un cardiologo (vedere paragrafo 4.4).

A causa dei potenziali effetti additivi sulla frequenza cardiaca, se si considera l'inizio del trattamento con etrasimod in pazienti in trattamento con medicinali che prolungano l'intervallo QT, si deve chiedere il parere di un cardiologo (vedere paragrafo 4.4).

Terapie antineoplastiche, immunomodulanti o immunosoppressive non corticosteroidee

Etrasimod non è stato studiato in combinazione con terapie antineoplastiche, immunomodulanti o immunosoppressive non corticosteroidee. È necessario prestare cautela durante la somministrazione concomitante a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario durante tale terapia e nelle settimane successive alla somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Vaccinazione

Le vaccinazioni possono essere meno efficaci se somministrate durante il trattamento e fino a 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con etrasimod. L'uso di vaccini vivi attenuati potrebbe comportare il rischio di infezione e deve pertanto essere evitato durante il trattamento con etrasimod e per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con tale medicinale (vedere paragrafo 4.4).

Contraccettivi orali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica e nella farmacodinamica di un contraccettivo orale contenente 30 µg di etinilestradiolo e 150 µg di levonorgestrel quando co-somministrato con etrasimod. La co-somministrazione di etrasimod e un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo e levonorgestrel aumenta i valori di AUC dell'etinilestradiolo e del levonorgestrel rispettivamente di circa il 24% e il 32%.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

Velsipity è controindicato nelle donne in età fertile che non utilizzano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.3). Pertanto, prima di iniziare il trattamento in donne in età fertile, deve essere disponibile un risultato negativo del test di gravidanza e deve essere illustrato il grave rischio per il feto. A causa del tempo necessario per eliminare etrasimod dall'organismo dopo l'interruzione del trattamento, il rischio potenziale per il feto può persistere e le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con etrasimod e per almeno 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Nella checklist degli operatori sanitari sono incluse anche misure specifiche. Queste misure devono essere attuate prima della prescrizione di etrasimod a pazienti di sesso femminile e durante il trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di etrasimod in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'esperienza clinica con un altro modulatore dei recettori della sfingosina-1-fosfato ha indicato un rischio 2 volte più elevato di malformazioni congenite maggiori quando somministrato durante la gravidanza rispetto al tasso osservato nella popolazione generale. In base all'esperienza nell'uomo, etrasimod può causare malformazioni congenite se somministrato durante il primo trimestre di gravidanza. I dati limitati nell'uomo disponibili per etrasimod suggeriscono anche un aumento del rischio di esiti anomali in gravidanza. Pertanto, Velsipity è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Etrasimod deve essere sospeso almeno 14 giorni prima di pianificare una gravidanza (vedere paragrafo 4.4). Se una donna rimane incinta durante il trattamento, la somministrazione di etrasimod deve essere immediatamente interrotta. Deve essere fornita consulenza medica riguardo al rischio di effetti dannosi per il feto associati al trattamento e devono essere eseguiti esami di follow-up.

Allattamento

Non è noto se etrasimod sia escreto nel latte materno. Uno studio su ratti in allattamento ha indicato l'escrezione di etrasimod nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Etrasimod non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto di etrasimod sulla fertilità umana non è stato valutato. Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Etrasimod non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Tuttavia, i pazienti che avvertono capogiro dopo aver assunto etrasimod devono astenersi dal guidare veicoli o dall'utilizzare macchinari fino alla risoluzione del capogiro (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono linfopenia (11%) e cefalea (7%).

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono riportate le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con etrasimod, in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) e alla categoria di frequenza. All'interno di ciascuna SOC e classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni		infezione delle vie urinarie ^a , infezione delle vie respiratorie inferiori ^b	
Patologie del sistema emolinfopoietico	linfopenia ^c	neutropenia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		ipercolesterolemia ^d	
Patologie del sistema nervoso		cefalea, capogiro	
Patologie dell'occhio		compromissione della visione	edema maculare
Patologie cardiache		bradicardia ^e	blocco atrio-ventricolare ^f
Patologie vascolari		Ipertensione	
Patologie epatobiliari		enzima epatico aumentato	

^a Infezione delle vie urinarie comprende infezione del tratto urinario e cistite.

^b Infezione del tratto respiratorio inferiore, inclusa bronchite e polmonite.

^c Linfopenia comprende linfopenia, conta linfocitaria diminuita e percentuale di linfociti diminuita.

^d Ipercolesterolemia comprende ipercolesterolemia e colesterolo ematico aumentato.

^e Bradicardia comprende bradicardia e bradicardia sinusale. Vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate" di seguito.

^f Blocco atrio-ventricolare comprende blocco di primo o secondo grado tipo Mobitz I. Vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate" di seguito.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Bradiaritmia

Negli studi ELEVATE UC 52 ed ELEVATE UC 12, è stata riportata bradicardia come evento avverso il giorno di inizio del trattamento nell'1,5% dei pazienti trattati con etrasimod. Il Giorno 2 è stata riportata bradicardia come evento avverso nello 0,4% dei pazienti trattati con etrasimod. Bradicardia è stata registrata più frequentemente durante il monitoraggio dell'ECG (vedere paragrafo 5.1).

Negli studi ELEVATE UC 52 ed ELEVATE UC 12, il giorno dell'inizio del trattamento sono stati riportati come evento avverso eventi di blocco AV di primo o secondo grado di tipo Mobitz I nello 0,6% dei pazienti trattati con etrasimod. Gli eventi di blocco AV sono stati per lo più transitori e asintomatici. Il prolungamento dell'intervallo PR è stato registrato più frequentemente durante il monitoraggio dell'ECG (vedere paragrafo 5.1).

Infizioni

Negli studi ELEVATE UC 52 ed ELEVATE UC 12, il tasso complessivo di infezioni e il tasso di infezioni gravi nei pazienti trattati con etrasimod è risultato paragonabile a quello dei pazienti che avevano ricevuto placebo (rispettivamente 18,8% vs 17,7% e 0,6% vs 1,9%). Etrasimod ha aumentato il rischio di infezioni del tratto urinario e di infezioni del tratto respiratorio inferiore (vedere Tabella 1).

Riduzione della conta dei linfociti e dei neutrofili nel sangue

Etrasimod blocca parzialmente e in modo reversibile la capacità dei linfociti di fuoriuscire dagli organi linfoidi, riducendo il numero di linfociti nel sangue periferico (vedere paragrafo 5.1). Negli studi ELEVATE UC 52 ed ELEVATE UC 12, la percentuale di pazienti trattati con etrasimod che hanno manifestato una conta linfocitaria inferiore a $0,2 \times 10^9/L$ è stata pari al 3,5%. Questi eventi non hanno portato all'interruzione del trattamento. Etrasimod ha causato una diminuzione reversibile della conta dei neutrofili; la percentuale di pazienti trattati con etrasimod che hanno manifestato una conta dei neutrofili inferiore a $0,5 \times 10^9/L$ è stata dello 0,2% negli studi ELEVATE UC 52 ed ELEVATE UC 12. Questi eventi non hanno portato all'interruzione del trattamento.

Aumento degli enzimi epatici

Negli studi ELEVATE UC 52 ed ELEVATE UC 12, aumenti dell'ALT fino a 5 volte e 3 volte l'ULN o superiori si sono verificati rispettivamente nello 0,9% e nel 4,0% dei pazienti trattati con etrasimod.

La maggior parte (75%) dei pazienti con ALT superiore a 3 volte l'ULN ha continuato il trattamento con etrasimod e i valori sono tornati a meno di 3 volte l'ULN durante il trattamento.

Nel complesso, la percentuale di interruzione a causa dell'aumento degli enzimi epatici è stata dello 0,4% nei pazienti trattati con etrasimod.

L'aumento degli enzimi epatici comprende eventi di aumento della gamma glutamil transferasi, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento degli enzimi epatici, funzionalità epatica anormale, disturbi epatici, test di funzionalità epatica anormali e aumento delle transaminasi (vedere Tabella 1).

Pressione arteriosa aumentata

Negli studi ELEVATE UC 52 ed ELEVATE UC 12, i pazienti trattati con etrasimod hanno manifestato un aumento medio all'incirca da 1 a 4 mmHg della pressione arteriosa sistolica e all'incirca da 1 a 2 mmHg della pressione arteriosa diastolica. L'aumento è stato rilevato per la prima volta dopo 2 settimane di trattamento ed è rimasto entro l'intervallo medio specificato per gli aumenti della pressione arteriosa durante il trattamento. L'ipertensione è stata segnalata come reazione avversa nel 2,1% dei pazienti trattati con etrasimod. Tutti gli eventi sono risultati di gravità da lieve a moderata.

Edema maculare

Negli studi ELEVATE UC 52 ed ELEVATE UC 12, l'edema maculare è stato riportato nello 0,4% dei pazienti trattati con etrasimod.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nei pazienti con sovradosaggio di etrasimod, devono essere monitorati i segni e i sintomi di bradicardia; tale monitoraggio può prevedere anche il controllo durante la notte. Devono essere

eseguite misurazioni regolari della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa e devono essere eseguiti ECG periodici. Non è disponibile un antidoto specifico per etrasimod. La diminuzione della frequenza cardiaca indotta da etrasimod può essere invertita con atropina parenterale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, modulatori del recettore della sfingosina 1-fosfato (S1P), etrasimod, codice ATC: L04AE05

Meccanismo d'azione

Etrasimod è un modulatore dei recettori della sfingosina-1-fosfato (S1P) che si lega ai recettori S1P 1, 4 e 5 (S1P_{1,4,5}) ed è un agonista bilanciato delle proteine G e della beta-arrestina in S1P₁. Etrasimod ha un'attività minima su S1P₃ e nessuna attività su S1P₂. Etrasimod blocca parzialmente e in modo reversibile la capacità dei linfociti di fuoriuscire dagli organi linfoidi, riducendo il numero di linfociti nel sangue periferico e diminuendo pertanto il numero di linfociti attivati presenti nei tessuti.

Il meccanismo attraverso il quale etrasimod esercita effetti terapeutici nella CU non è noto, ma potrebbe comportare la riduzione della migrazione dei linfociti nei siti di infiammazione. La riduzione dei linfociti nella circolazione periferica indotta da etrasimod ha effetti differenziali sulle sottopolazioni di leucociti, con diminuzioni maggiori delle cellule coinvolte nella risposta immunitaria adattativa nota per essere coinvolta nella patologia della CU. Etrasimod ha un impatto minimo sulle cellule coinvolte nella risposta immunitaria innata, che contribuiscono all'immunosorveglianza.

Effetti farmacodinamici

Frequenza e ritmo cardiaci

Etrasimod può provocare una diminuzione transitoria della frequenza cardiaca e della conduzione AV all'inizio del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Il Giorno 1, nei pazienti con CU degli studi ELEVATE UC 52 ed ELEVATE UC 12, il 33% dei soggetti presentava bradicardia (nadir HR inferiore a 60 bpm entro le prime 4 ore) o bradicardia significativa nel 2,5% (nadir HR inferiore a 50 bpm). Nessun paziente ha avuto una frequenza cardiaca < 40 bpm dopo la prima dose. La riduzione media massima della frequenza cardiaca è stata osservata 2 o 3 ore dopo la dose. Il Giorno 1, la variazione media (DS) dell'intervallo PR dalla pre-dose a 4 ore dopo la dose con etrasimod è stata di 5,5 msec (18,84). Un prolungamento dell'intervallo PR > 200 msec è stato registrato all'ECG nel 5,1% e un prolungamento di grado superiore (> 230 msec) nell'1,8% dei soggetti.

Riduzione della conta dei linfociti e dei neutrofili nel sangue

Negli studi clinici controllati, la conta media dei linfociti è diminuita a circa il 50% del valore basale a 2 settimane (conta media approssimativa dei linfociti nel sangue $0,9 \times 10^9/L$), in linea con il meccanismo d'azione e una conta linfocitaria diminuita è stata mantenuta durante il trattamento con etrasimod somministrato una volta al giorno. Negli studi clinici controllati con etrasimod è stata osservata una riduzione della conta dei neutrofili; la conta media dei neutrofili è stata generalmente nel normale intervallo durante il trattamento con etrasimod. Una conta ridotta dei neutrofili è stata mantenuta durante il trattamento con etrasimod ed è stata reversibile con l'interruzione del trattamento.

Le cellule B del sangue periferico [CD19⁺], i linfociti T [CD3⁺] e i sottoinsiemi di linfociti T-helper [CD3⁺CD4⁺] e T-citotossici [CD3⁺CD8⁺] erano tutti ridotti, a differenza delle cellule natural killer e dei monociti. I linfociti T-helper erano più sensibili agli effetti di etrasimod rispetto ai linfociti T-citotossici.

La conta assoluta dei linfociti nel sangue periferico è tornata nel normale intervallo nel 90% dei pazienti entro 1- 2 settimane dall'interruzione della terapia sulla base di un modello farmacocinetico/farmacodinamico della popolazione.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di etrasimod è stata valutata in 2 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (ELEVATE UC 52 ed ELEVATE UC 12) in pazienti di età compresa tra 16 e 80 anni con colite ulcerosa da moderatamente a gravemente attiva.

Entrambi gli studi includevano pazienti che avevano mostrato una risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza a una o più delle seguenti opzioni terapeutiche: aminosalicilati orali, corticosteroidi, tiopurine, inibitori della Janus chinasi (JAK) o un farmaco biologico (ad es. bloccante del TNF, anti-integrina, anti-IL12/23). I pazienti arruolati avevano una CU confermata mediante endoscopia e istopatologia con un'estensione della malattia ≥ 10 cm dal margine anale. Nello studio sono stati inclusi anche pazienti con proctite isolata, a condizione che soddisfassero tutti gli altri criteri di inclusione.

I pazienti arruolati avevano un punteggio Mayo modificato (mMS) compreso tra 4 e 9 con un punteggio endoscopico (ES) ≥ 2 e un sottopunteggio per il sanguinamento rettale (RB) ≥ 1 . La valutazione primaria si basava sulla popolazione con un mMS compreso tra 5 e 9. I pazienti arruolati nei due studi avevano un'età media di 40 anni, di cui 3 (0,4%) pazienti di età inferiore a 18 anni e 45 (6%) pazienti di età pari o superiore a 65 anni; il 57% erano uomini, l'82% bianchi e il 13% asiatici.

I pazienti in questi studi potrebbero aver ricevuto le seguenti terapie concomitanti per la CU: dosi giornaliere stabili di aminosalicilati orali e/o corticosteroidi orali (≤ 20 mg di prednisone, ≤ 9 mg di budesonide o steroide equivalente). Non era consentito il trattamento concomitante con immunomodulatori, terapie biologiche, 5-ASA rettale o corticosteroidi rettali.

ELEVATE UC 52

ELEVATE UC 52 è stato uno studio con trattamento continuo, in cui 433 pazienti in totale sono stati randomizzati a ricevere etrasimod 2 mg o placebo in un rapporto 2:1, somministrato per via orale una volta al giorno. I pazienti hanno continuato il trattamento assegnato per tutta la durata dello studio.

Al basale, i pazienti arruolati avevano un mMS mediano pari a 7, l'8% dei pazienti arruolati presentava proctite isolata. Un totale pari al 30% dei pazienti era stato precedentemente esposto a farmaci biologici/inibitori di JAK; un totale pari al 14% dei pazienti era stato esposto a > 1 farmaco biologico/inibitore di JAK e l'11% dei pazienti aveva avuto una precedente esposizione ad anti-integrine. Al basale, il 77% dei pazienti riceveva aminosalicilati orali e il 31% dei pazienti riceveva corticosteroidi orali.

Gli endpoint co-primari erano la percentuale di pazienti che raggiungevano la remissione clinica alla Settimana 12 e alla Settimana 52, con remissione clinica definita come sottopunteggio per la frequenza di evacuazione (SF) pari a 0 (o 1 con una diminuzione ≥ 1 punto rispetto al basale), un sottopunteggio RB pari a 0 ed ES ≤ 1 (esclusa la friabilità). Gli endpoint secondari includevano la percentuale di pazienti che ottenevano miglioramento endoscopico, remissione sintomatica, guarigione della mucosa, risposta clinica, remissione clinica senza corticosteroidi e remissione clinica sostenuta. L'analisi primaria è stata condotta alla Settimana 12 e alla Settimana 52 in pazienti con malattia da moderatamente a gravemente attiva, definita come mMS da 5 a 9 (vedere Tabella 2).

Dei 433 pazienti randomizzati, il 91,7% e l'86,1% dei pazienti hanno completato la Settimana 12 rispettivamente nel gruppo etrasimod e placebo. A partire dalla Settimana 12, i pazienti che non

presentavano miglioramenti rispetto al basale o che soddisfacevano i criteri di peggioramento della malattia potevano interrompere la partecipazione a discrezione dello sperimentatore e continuare nello studio di estensione in aperto. In questo studio con trattamento continuo, il 55,7% e il 31,9% dei pazienti hanno completato il trattamento alla Settimana 52 rispettivamente nel gruppo etrasimod e placebo.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con etrasimod ha raggiunto la remissione clinica, il miglioramento endoscopico, la remissione sintomatica e la guarigione della mucosa alla Settimana 12 e alla Settimana 52, la remissione clinica senza corticosteroidi e la remissione clinica sostenuta alla Settimana 52, rispetto al placebo (vedere Tabella 2).

Tabella 2: Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia alla Settimana 12 e alla Settimana 52 nello studio ELEVATE UC 52

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Differenza nel trattamento (IC al 95%) ^a
	n	%	n	%	
Endpoint alla Settimana 12					
Remissione clinica^b	10	7%	74	27%	20% (13%; 27%)^l
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	9/93	10%	60/194	31%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	1/42	2%	14/80	18%	
Miglioramento endoscopico^c	19	14%	96	35%	21% (13%; 29%)^l
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	17/93	18%	76/194	39%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	2/42	5%	20/80	25%	
Remissione sintomatica^d	29	22%	126	46%	25% (15%; 34%)^l
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	22/93	24%	101/194	52%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	7/42	17%	25/80	31%	
Guarigione della mucosa^e	6	4%	58	21%	17% (11%; 23%)^l
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	6/93	7%	47/194	24%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	0/42	0%	11/80	14%	
Risposta clinica^f	46	34%	171	62%	28% (19%; 38%)^l

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Differenza nel trattamento (IC al 95%) ^a
	n	%	n	%	
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	35/93	38%	132/194	68%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	11/42	26%	39/80	49%	
Endpoint alla Settimana 52					
Remissione clinica^b	9	7%	88	32%	25% (18%; 32%)^l
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	7/93	8%	71/194	37%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	2/42	5%	17/80	21%	
Miglioramento endoscopico^c	14	10%	102	37%	27% (19%; 34%)^l
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	12/93	13%	78/194	40%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	2/42	5%	24/80	30%	
Remissione sintomatica^d	25	19%	119	43%	25% (16%; 34%)^l
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	19/93	20%	97/194	50%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	6/42	14%	22/80	28%	
Guarigione della mucosa^e	11	8%	73	27%	18% (11%; 25%)^l
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	10/93	11%	55/194	28%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	1/42	2%	18/80	23%	
Risposta clinica^f	31	23%	132	48%	25% (16%; 34%)^l
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	25/93	27%	103/194	53%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	6/42	14%	29/80	36%	

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Differenza nel trattamento (IC al 95%) ^a
	n	%	n	%	
Remissione clinica sostenuta^g	3	2%	49	18%	16% (11%; 21%)^l
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	2/93	2%	41/194	21%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	1/42	2%	8/80	10%	
Remissione clinica senza corticosteroidi^h	9	7%	88	32%	25% (18%; 32%)^l
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	7/93	8%	71/194	37%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	2/42	5%	17/80	21%	
Remissione clinica senza corticosteroidi tra i pazienti trattati con corticosteroidi al basaleⁱ	3/40	8%	27/87	31%	23% (10%; 36%)^l
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	2/26	8%	22/59	37%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	1/14	7%	5/28	18%	
Remissione sintomatica senza corticosteroidi^j	25	19%	119	43%	25% (16%; 34%)^l
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	19/93	20%	97/194	50%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	6/42	14%	22/80	28%	
Miglioramento endoscopico senza corticosteroidi^k	14	10%	101	37%	26% (19%; 34%)^l
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	12/93	13%	78/194	40%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	2/42	5%	23/80	29%	

^a Differenza di trattamento (aggiustata per fattori di stratificazione quali precedente esposizione ad agenti biologici/inibitori di JAK, uso di corticosteroidi al basale e gruppo mMS al basale).

^b La remissione clinica è stata definita come un sottopunteggio SF pari a 0 (o 1 con una diminuzione ≥ 1 punto rispetto al basale), sottopunteggio RB pari a 0 ed ES ≤ 1 (esclusa la friabilità).

^c Il miglioramento endoscopico è stato definito come ES ≤ 1 (esclusa la friabilità).

^d La remissione sintomatica è stata definita come un sottopunteggio SF pari a 0 (o 1 con una diminuzione ≥ 1 punto rispetto al basale) e un sottopunteggio RB pari a 0.

^e La guarigione della mucosa è stata definita come $ES \leq 1$ (esclusa la friabilità) con remissione istologica (punteggio dell'indice Geboes $< 2,0$, che indica l'assenza di neutrofili nelle cripte epiteliali o nella lamina propria, nessun aumento degli eosinofili e assenza di distruzione della cripta, erosioni, ulcerazioni o tessuto di granulazione).

^f La risposta clinica è stata definita come una diminuzione ≥ 2 punti e $\geq 30\%$ rispetto al basale in mMS e una diminuzione ≥ 1 punto rispetto al basale nel sottopunteggio RB o un sottopunteggio RB assoluto ≤ 1 .

^g La remissione clinica sostenuta è stata definita come remissione clinica sia alla Settimana 12 sia alla Settimana 52.

^h La remissione clinica senza corticosteroidi è stata definita come remissione clinica alla Settimana 52 senza assunzione di corticosteroidi almeno nelle 12 settimane immediatamente precedenti alla Settimana 52.

ⁱ La remissione clinica senza corticosteroidi tra i pazienti trattati con corticosteroidi al basale è stata definita come la remissione clinica alla Settimana 52 senza assunzione di corticosteroidi almeno nelle 12 settimane immediatamente precedenti alla Settimana 52 tra i pazienti trattati con corticosteroidi al basale.

^j La remissione sintomatica senza corticosteroidi è stata definita come sottopunteggio SF pari a 0 (o 1 con una diminuzione ≥ 1 punto rispetto al basale) e sottopunteggio RB pari a 0 almeno nelle 12 settimane immediatamente precedenti alla Settimana 52.

^k Il miglioramento endoscopico senza corticosteroidi è stato definito come $ES \leq 1$ (esclusa la friabilità) almeno nelle 12 settimane immediatamente precedenti la Settimana 52.

^l $p < 0,001$.

Analisi supplementare di mMS 4

I risultati di efficacia nei pazienti con mMS pari a 4 (inclusi $ES \geq 2$ e sottopunteggio RB ≥ 1) sono risultati coerenti con quelli dell'analisi primaria.

Proctite isolata

Una percentuale maggiore di pazienti con proctite isolata al basale trattati con etrasimod rispetto al placebo ha raggiunto la remissione clinica alla Settimana 12 (46% vs 29%) e alla Settimana 52 (42% vs 14%).

Insorgenza precoce del miglioramento dei sintomi

Alla Settimana 2 (prima visita dello studio), una percentuale maggiore di pazienti trattati con etrasimod rispetto al placebo ha raggiunto la remissione sintomatica (16% vs 11%). Alla Settimana 4, una percentuale maggiore di pazienti trattati con etrasimod rispetto al placebo ha raggiunto la remissione sintomatica completa (11% vs 4%), definita come un sottopunteggio SF pari a 0 e sottopunteggio RB pari a 0.

Valutazione endoscopica e istologica

La normalizzazione dell'aspetto endoscopico della mucosa (remissione endoscopica) è stata definita come ES pari a 0. Una percentuale maggiore di pazienti trattati con etrasimod rispetto al placebo ha raggiunto la remissione endoscopica entro la Settimana 12 (15% vs 4%), la Settimana 52 (26% vs 6%) e sia alla Settimana 12 sia alla Settimana 52 (11% vs 2%).

La remissione endoscopica e un punteggio istologico di Geboes $< 2,0$ (che indica l'assenza di neutrofili nelle cripte o nella lamina propria e nessun aumento degli eosinofili, nessuna distruzione della cripta e assenza di erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione) sono stati ottenuti da una percentuale maggiore di pazienti trattati con etrasimod rispetto a quelli trattati con placebo alla Settimana 12 (11% vs 2%) e alla Settimana 52 (18% vs 5%).

Dolore addominale e urgenza intestinale

Alla Settimana 12, una percentuale maggiore di pazienti trattati con etrasimod rispetto al placebo presentava assenza di dolore addominale (27% vs 13%) e assenza di urgenza intestinale (19% vs 7%). Alla Settimana 52, una percentuale maggiore di pazienti trattati con etrasimod rispetto al placebo presentava assenza di dolore addominale (22% vs 7%) e assenza di urgenza intestinale (19% vs 8%).

Questionario sulla malattia infiammatoria intestinale (IBDQ)

I pazienti trattati con etrasimod rispetto al placebo hanno dimostrato un miglioramento maggiore rispetto al basale nel punteggio IBDQ totale. Le variazioni del punteggio IBDQ totale alla Settimana 12 rispetto al basale con etrasimod rispetto al placebo sono state rispettivamente 42,8 e 27,4 mentre le variazioni del punteggio IBDQ totale alla Settimana 52 rispetto al basale con etrasimod rispetto al placebo sono state rispettivamente 55,8 e 38,1.

ELEVATE UC 12

Nello studio ELEVATE UC 12, 354 pazienti in totale sono stati randomizzati a ricevere etrasimod 2 mg o placebo in un rapporto 2:1, somministrato per via orale una volta al giorno.

Al basale, i pazienti arruolati avevano un mMS mediano di 7, con il 5,6% dei pazienti con un mMS pari a 4, il 67% con un mMS da 5 a 7 (malattia moderatamente attiva) e il 27,4% con un mMS > 7 (malattia gravemente attiva). L'8% dei pazienti arruolati presentava proctite isolata. Un totale pari al 33% dei pazienti era stato precedentemente esposto a farmaci biologici/inibitori di JAK; un totale pari al 18% dei pazienti era stato esposto a > 1 farmaco biologico/inibitore di JAK e il 12% dei pazienti aveva avuto una precedente esposizione ad anti-integrine. Al basale, l'83% dei pazienti riceveva aminosalicilati orali e il 28% dei pazienti riceveva corticosteroidi orali.

Dei 354 pazienti randomizzati, l'89,5% e l'88,8% dei pazienti hanno completato la Settimana 12 rispettivamente nel gruppo etrasimod e placebo.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungevano la remissione clinica alla Settimana 12. Gli endpoint secondari includevano la percentuale di pazienti che ottenevano miglioramento endoscopico, remissione sintomatica, guarigione della mucosa e risposta clinica alla Settimana 12. L'analisi primaria è stata condotta alla Settimana 12 in pazienti con malattia da moderatamente a gravemente attiva, definita come mMS da 5 a 9 (vedere Tabella 3).

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con etrasimod ha raggiunto la remissione clinica, il miglioramento endoscopico, la remissione sintomatica e la guarigione della mucosa alla Settimana 12 rispetto al placebo (vedere Tabella 3).

Tabella 3: Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia alla Settimana 12 nello studio ELEVATE UC 12

Endpoint	Placebo N = 112		Etrasimod 2 mg N = 222		Differenza di trattamento (IC al 95%) ^a
	n	%	n	%	
Remissione clinica^b	17	15%	55	25%	10% (1%; 18%)^g
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	12/74	16%	41/148	28%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	5/38	13%	14/74	19%	
Miglioramento endoscopico^c	21	19%	68	31%	12% (3%; 21%)^g
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	14/74	19%	51/148	35%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	7/38	18%	17/74	23%	
Remissione sintomatica^d	33	30%	104	47%	17% (7%; 28%)^g
Nessuna precedente esposizione a farmaci	23/74	31%	73/148	49%	

biologici/inibitori di JAK					
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	10/38	26%	31/74	42%	
Guarigione della mucosa^e	10	9%	36	16%	7% (1%; 14%)^g
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	8/74	11%	28/148	19%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	2/38	5%	8/74	11%	
Risposta clinica^f	46	41%	138	62%	21% (10%; 32%)^h
Nessuna precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	32/74	43%	97/148	66%	
Precedente esposizione a farmaci biologici/inibitori di JAK	14/38	37%	41/74	55%	

^a Differenza di trattamento (aggiustata per fattori di stratificazione quali precedente esposizione ad agenti biologici/inibitori di JAK, uso di corticosteroidi al basale e gruppo mMS al basale).

^b La remissione clinica è stata definita come un sottopunteggio SF pari a 0 (o 1 con una diminuzione ≥ 1 punto rispetto al basale), un sottopunteggio RB pari a 0 ed ES ≤ 1 (esclusa la friabilità).

^c Il miglioramento endoscopico è stato definito come ES ≤ 1 (esclusa la friabilità).

^d La remissione sintomatica è stata definita come un sottopunteggio SF pari a 0 (o 1 con una diminuzione ≥ 1 punto rispetto al basale) e un sottopunteggio RB pari a 0.

^e La guarigione della mucosa è stata definita come ES ≤ 1 (esclusa la friabilità) con remissione istologica (punteggio dell'indice Geboes $< 2,0$, che indica l'assenza di neutrofili nelle cripte epiteliali o nella lamina propria, nessun aumento degli eosinofili e assenza di distruzione della cripta, erosioni, ulcerazioni o tessuto di granulazione).

^f La risposta clinica è stata definita come una diminuzione ≥ 2 punti e $\geq 30\%$ rispetto al basale in mMS e una diminuzione ≥ 1 punto rispetto al basale nel sottopunteggio RB o un sottopunteggio RB assoluto ≤ 1 .

^g p < 0,05.

^h p < 0,001.

Analisi supplementare di mMS 4

I risultati di efficacia nei pazienti con mMS pari a 4 (inclusi ES ≥ 2 e sottopunteggio RB ≥ 1) sono risultati coerenti con quelli dell'analisi primaria.

Proctite isolata

Una percentuale maggiore di pazienti con proctite isolata al basale trattati con etrasimod rispetto al placebo ha raggiunto la remissione clinica alla Settimana 12 (39% vs 8%).

Insorgenza precoce del miglioramento dei sintomi

Alla Settimana 4, una percentuale maggiore di pazienti trattati con etrasimod rispetto al placebo ha raggiunto la remissione sintomatica (28% vs 16%) e la remissione sintomatica completa (12% vs 4%), definita come un sottopunteggio SF pari a 0 e un sottopunteggio RB pari a 0.

Valutazione endoscopica e istologica

La normalizzazione dell'aspetto endoscopico della mucosa (remissione endoscopica) è stata definita come ES pari a 0. Una percentuale maggiore di pazienti trattati con etrasimod rispetto al placebo ha raggiunto la remissione endoscopica entro la Settimana 12 (17% vs 8%).

La remissione endoscopica e il punteggio istologico di Geboes $< 2,0$ (che indica l'assenza di neutrofili nelle cripte o nella lamina propria e nessun aumento degli eosinofili, nessuna distruzione della cripta e assenza di erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione) sono stati ottenuti da una percentuale

maggiori di pazienti trattati con etrasimod rispetto a quelli trattati con placebo alla Settimana 12 (10% vs 5%).

Dolore addominale e urgenza intestinale

Alla Settimana 12, una percentuale maggiore di pazienti trattati con etrasimod rispetto al placebo presentava assenza di dolore addominale (32% vs 18%) e assenza di urgenza intestinale (21% vs 12%).

Questionario sulla malattia infiammatoria intestinale (IBDQ)

I pazienti trattati con etrasimod rispetto al placebo hanno dimostrato un miglioramento maggiore rispetto al basale nel punteggio IBDQ totale. Le variazioni del punteggio IBDQ totale alla Settimana 12 rispetto al basale con etrasimod rispetto al placebo sono state rispettivamente 47,5 e 30,2.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con etrasimod in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la CU (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo una singola dose orale di etrasimod, la C_{max} e l'AUC sono aumentate in modo approssimativamente proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi studiato (da 0,1 mg a 5 mg). Dopo dosi multiple, la C_{max} media e l'AUC sono aumentate in modo leggermente più che proporzionale alla dose da 0,7 mg a 2 mg. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario vengono raggiunte entro 7 giorni dopo la somministrazione di 2 mg una volta al giorno, con una C_{max} media di 113 ng/mL e un'AUC_{tau} di 2 163 h*ng/mL. Il rapporto stimato di accumulo di etrasimod allo stato stazionario varia da circa 2 a 3 volte. La farmacocinetica di etrasimod è simile nei soggetti sani e nei soggetti con CU.

Assorbimento

Il tempo (T_{max}) per raggiungere le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) dopo la somministrazione orale delle forme farmaceutiche orali di etrasimod a rilascio immediato è di circa 4 ore (intervallo 2-8 ore). L'assorbimento di etrasimod è ampio, sulla base dell'elevata permeabilità e dell'osservazione di una quantità relativamente piccola di etrasimod intatto eliminato nelle feci (11,2% della dose radioattiva somministrata).

Effetto del cibo

L'assunzione di cibo può comportare un assorbimento leggermente ritardato (la T_{max} mediana è aumentata di 2 ore). Il cibo non ha alcun effetto sulle misure di esposizione a etrasimod (C_{max} e AUC); pertanto, etrasimod può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

Etrasimod si distribuisce nei tessuti corporei con un volume di distribuzione orale medio (Vz/F) di 66 L. Etrasimod si lega fortemente alle proteine plasmatiche umane (97,9%), principalmente all'albumina, ed è distribuito principalmente nella frazione plasmatica del sangue intero con un rapporto sangue-plasma di 0,7.

Biotrasformazione

Etrasimod è ampiamente metabolizzato tramite CYP2C8 (38%), CYP2C9 (37%) e CYP3A4 (22%) e con contributi minori tramite CYP2C19 e CYP2J2. Il componente principale circolante nel plasma è etrasimod immodificato e principali metaboliti M3 e M6. Etrasimod contribuisce alla maggior parte

della farmacologia di S1P (> 90%). Etrasimod è ampiamente metabolizzato mediante ossidazione, deidrogenazione e coniugazione da parte delle UGT e delle solfotrasferasi.

Etrasimod non è un substrato dei trasportatori P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 o OCT1/2. È improbabile che i medicinali inibitori di questi trasportatori abbiano un impatto sulla farmacocinetica di etrasimod.

Eliminazione

Dopo la somministrazione orale, la clearance orale apparente allo stato stazionario (CL/F) era di circa 1 L/h. L'emivita media di eliminazione effettiva dal plasma ($t_{1/2}$) di etrasimod è di circa 30 ore.

Escrezione

Etrasimod viene eliminato principalmente per via epatica, con un recupero dell'82% della dose radioattiva totale nelle feci e del 4,89% nelle urine. Etrasimod immodificato è stato rilevato solo nelle feci, ma non nelle urine.

Effetto di etrasimod su altri medicinali

Studi *in vitro* indicano che, alla dose raccomandata di 2 mg una volta al giorno, è improbabile che etrasimod mostri potenziali interazioni clinicamente rilevanti per CYP o trasportatori di membrana.

Farmacocinetica in gruppi specifici di pazienti

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione renale poiché C_{max} e AUC sono risultate paragonabili tra soggetti con compromissione renale grave e soggetti con funzionalità renale normale (vedere paragrafo 4.2). La coorte con grave compromissione renale comprendeva 2 soggetti con eGFR ≤ 29 ml/min (non in emodialisi) e 6 soggetti con ESRD sottoposti a emodialisi prima della somministrazione di etrasimod. L'impatto dell'emodialisi eseguita dopo la somministrazione di etrasimod non è stato valutato.

Compromissione epatica

Etrasimod è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave. Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2). I parametri di AUC totali di etrasimod sono più alti rispettivamente del 13%, 29% e 57% nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale per la dose singola da 2 mg studiata.

Anziani

Le analisi farmacocinetiche della popolazione hanno mostrato che l'età non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di etrasimod nei pazienti di età superiore a 65 anni ($n = 40$ (3,7%) pazienti avevano un'età ≥ 65 anni). Non vi è alcuna differenza significativa nella farmacocinetica nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani.

Peso corporeo

L'esposizione sistemica di etrasimod 2 mg non è alterata dalle differenze di peso corporeo in misura clinicamente significativa nei pazienti con peso corporeo ≥ 40 kg. Nei pazienti con peso corporeo inferiore a 40 kg è previsto un aumento dell'esposizione di circa 1,5 volte (vedere paragrafo 4.2).

Sesso, razza ed etnia

L'analisi farmacocinetica della popolazione ha mostrato che il sesso, la razza o l'etnia non hanno effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di etrasimod.

Soggetti pediatrici

Un'analisi farmacocinetica della popolazione ha previsto esposizioni di etrasimod simili nei pazienti adulti e adolescenti più grandi (da 16 a < 18 anni) affetti da CU.

Non sono disponibili dati sulla somministrazione di etrasimod a pazienti pediatrici o adolescenti di età inferiore a 16 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per etrasimod nell'uomo con la seguente eccezione: cambiamenti nelle arterie ventricolari sinistre (ipertrofia/iperplasia della tunica media) sono stati osservati in studi di tossicità a dosi ripetute di 3 e 9 mesi nei cani con esposizioni \geq 24 volte l'esposizione alla dose umana raccomandata (RHD) in base all'AUC. La rilevanza di questo risultato per l'uomo è incerta. Inoltre, l'esposizione ai metaboliti umani più abbondanti (M3 e M6) è stata studiata solo nei ratti. La rilevanza per l'uomo è incerta.

Fertilità e tossicità riproduttiva

Etrasimod non ha influenzato la fertilità maschile e femminile nei ratti fino alla dose più alta testata, che rappresenta un margine di esposizione di circa 467 volte sulla base delle esposizioni sistemiche umane alla RHD per i maschi e di 21 volte per le femmine.

La somministrazione giornaliera di etrasimod a ratte e coniglie gravide durante l'organogenesi ha provocato perdita post-impianto con un corrispondente numero inferiore di feti vitali e malformazioni e variazioni fetali esterne, viscerali e/o scheletriche in assenza di tossicità materna. Sono state osservate malformazioni alla dose più bassa testata nei ratti con AUC plasmatica materna pari a circa 5 volte quella dell'uomo alla RHD. L'esposizione alla dose senza effetti avversi (2 mg/kg/die) nel coniglio è risultata circa 0,8 volte quella nell'uomo alla dose raccomandata per l'uomo (RHD) di 2 mg/die.

In seguito alla somministrazione orale giornaliera di etrasimod durante la gravidanza e l'allattamento nei ratti, sono stati osservati una diminuzione del peso medio dei cuccioli, una minore vitalità dei cuccioli e una riduzione della fertilità e delle prestazioni riproduttive (riduzione degli impianti e aumento delle perdite preimpianto) nei cuccioli F1. L'esposizione plasmatica (AUC) nelle madri alla dose più bassa testata è risultata equivalente (1,1 volte) a quella dell'uomo alla dose RHD. Etrasimod è stato rilevato nel plasma dei cuccioli F1, a indicare l'esposizione dal latte della madre in allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Magnesio stearato (E470b)
Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina (E460i)
Sodio amido glicolato (Tipo A)

Rivestimento della compressa

Lacca di alluminio blu brillante FCF (E133)
Lacca di alluminio indaco carminio (E132)
Lacca di alluminio tartrazina (E102)
Macrogol 4000 (E1521)
Alcol poli(vinilico) (E1203)
Talco (E553b)

Biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) chiuso con un tappo in polipropilene, essiccante integrato direttamente nel tappo. Confezione da 30 compresse rivestite con film.

Blister in alluminio laminato su una pellicola di poliammina orientata (oPA) e uno strato essiccante integrato (HDPE/LDPE), con sostegno in alluminio/LDPE. Confezione da 28 o 98 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 febbraio 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di etrasimod in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

L'obiettivo principale del programma è aumentare la consapevolezza sugli importanti rischi identificati e potenziali del medicinale, in particolare per quanto riguarda l'edema maculare, la bradicardia sintomatica (compresi i disturbi di conduzione), le infezioni opportunistiche gravi, i tumori maligni, la tossicità embriofetale, il danno epatico grave ed eventi neurologici di PRES o convulsioni.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ciascuno Stato membro in cui etrasimod è commercializzato, tutti gli operatori sanitari da parte dei quali è prevista la prescrizione abbiano accesso a/ricevano il seguente pacchetto educativo:

- Checklist per gli operatori sanitari
- Guida per il paziente/caregiver
- Scheda per il paziente specifica per la gravidanza.

Checklist per gli operatori sanitari

La checklist per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti messaggi chiave:

Prima della prima dose

Elenchi di test e controlli da condurre prima dell'inizio del trattamento con etrasimod:

- Deve essere eseguito un elettrocardiogramma (ECG) in tutti i pazienti per valutare eventuali anomalie cardiache preesistenti.
- Etrasimod non deve essere utilizzato in pazienti:
 - che negli ultimi 6 mesi hanno avuto infarto miocardico, angina pectoris instabile, ictus, attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata che ha richiesto ospedalizzazione o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA);
 - con anamnesi o presenza di blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo o terzo grado di tipo Mobitz II, sindrome del seno malato o blocco seno-atriale, a meno che il paziente non abbia un pacemaker funzionante.
- È necessario consultare un cardiologo per i pazienti con bradicardia sintomatica e altre condizioni cardiache preesistenti, per determinare il rapporto beneficio-rischio complessivo e la strategia di monitoraggio più appropriata.
- È necessario prestare cautela quando si inizia etrasimod in pazienti che assumono medicinali noti per ridurre la frequenza cardiaca.
- Etrasimod non deve essere utilizzato in pazienti con infezioni attive o vaccinazioni con vaccini vivi attenuati nelle ultime 4 settimane.
- È necessario ottenere un emocromo completo (CBC) recente, che comprenda la conta linfocitaria.
 - Etrasimod non deve essere usato nei pazienti con una conta linfocitaria assoluta $< 0,2 \times 10^9/L$
- Devono essere disponibili i valori recenti dei livelli di transaminasi e bilirubina.
 - Etrasimod non deve essere usato in pazienti con grave compromissione epatica.
- Nelle donne in età fertile, il test di gravidanza deve essere negativo e le pazienti devono essere informate sul rischio per il feto. Fornire una scheda per il paziente specifica per la gravidanza a tutte le pazienti di sesso femminile in età fertile.
 - Etrasimod non deve essere usato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non utilizzano misure contraccettive efficaci.
- Si raccomanda che i pazienti con anamnesi di diabete mellito, uveite e/o malattia retinica sottostante/concomitante, che presentano un rischio maggiore di sviluppare edema maculare, siano sottoposti a una valutazione oftalmica prima di iniziare il trattamento.
 - I pazienti con edema maculare non devono utilizzare etrasimod.

Attività di monitoraggio durante e dopo il trattamento:

- Nei pazienti con frequenza cardiaca a riposo < 50 bpm, blocco AV di secondo grado [tipo Mobitz I] o anamnesi di infarto miocardico o insufficienza cardiaca, si raccomanda il monitoraggio dopo la prima dose:
 - monitoraggio di 4 ore per segni e sintomi di bradicardia (inclusi capogiri) e misurazione oraria della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Si raccomanda di eseguire un ECG prima e alla fine di questo periodo di 4 ore.
- Si raccomanda un monitoraggio aggiuntivo nei pazienti se al termine del periodo di 4 ore:
 - la frequenza cardiaca è < 45 bpm;
 - la frequenza cardiaca è al valore più basso dopo la somministrazione della dose, suggerendo che la diminuzione massima della frequenza cardiaca potrebbe non essere stata ancora raggiunta;
 - l'ECG mostra evidenza di una nuova insorgenza di blocco AV di secondo grado o superiore;
 - l'intervallo QTc è \geq 500 msec.
- Si raccomanda di misurare regolarmente la pressione arteriosa durante il trattamento.
- Quando si riprende il trattamento dopo un'interruzione di 7 o più giorni consecutivi, si può prendere in considerazione la ripetizione dell'ECG basale e/o il monitoraggio in base ai risultati della prima valutazione, al cambiamento delle caratteristiche del paziente e alla durata dell'interruzione.
- Si raccomanda di eseguire valutazioni periodiche dell'emocromo durante il trattamento.
- Interrompere il trattamento se un paziente sviluppa un'infezione grave.
- I medici devono prestare attenzione a sintomi clinici o a risultati neurologici inspiegabili che potrebbero suggerire la PML. Se si sospetta PLM, il trattamento con etrasimod deve essere interrotto fino a quando la PML non sarà stata esclusa da un'appropriata valutazione diagnostica.
- È necessario prestare cautela durante la co-somministrazione di etrasimod con terapie antineoplastiche, immunomodulanti o immunosoppressive (compresi i corticosteroidi) ai pazienti, a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario durante tale terapia.
- L'uso di vaccini vivi attenuati deve essere evitato per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con etrasimod.
- Gli enzimi epatici devono essere monitorati ai mesi 1, 3, 6, 9 e 12 durante la terapia e successivamente periodicamente. Etrasimod deve essere interrotto se viene confermato un danno epatico significativo.
- Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace per evitare una gravidanza durante il trattamento e per almeno 14 giorni dopo l'interruzione di etrasimod. I test di gravidanza devono essere ripetuti regolarmente. Se una donna rimane incinta durante il trattamento, la somministrazione di etrasimod deve essere immediatamente interrotta.
- I pazienti con una storia di diabete mellito, uveite e/o una malattia retinica sottostante/coesistente devono sottoporsi **regolarmente** a una valutazione oftalmica. Una valutazione oftalmica deve essere effettuata in pazienti, che sviluppano un cambiamento della vista.
- Nei pazienti senza fattori di rischio per edema maculare (come anamnesi di diabete mellito, uveite e/o malattia retinica), si raccomanda una valutazione oftalmica del fondo oculare, inclusa la macula, entro 3-4 mesi dall'inizio del trattamento con etrasimod (i casi riportati con etrasimod si sono manifestati in questo intervallo di tempo) e in qualsiasi momento durante il trattamento se si verifica un cambiamento nella vista.
- I pazienti devono essere avvertiti di non esporsi alla luce solare senza protezione per evitare lo sviluppo di neoplasie cutanee. I pazienti non devono essere sottoposti a fototerapia concomitante con radiazioni UV-B o fotochemioterapia-PUVA.
- I pazienti devono essere informati sui sintomi della PRES. Deve essere eseguito un esame obiettivo e neurologico completo e deve essere presa in considerazione una RM per i pazienti che sviluppano sintomi/segni neurologici o psichiatrici inaspettati o qualsiasi sintomo indicativo di un aumento della pressione intracranica o di un deterioramento neurologico accelerato. Il trattamento con etrasimod deve essere interrotto se si sospetta una PRES.

Guida per il paziente/caregiver

La guida per il paziente/caregiver deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Etrasimod non deve essere usato in pazienti con infarto del miocardio, angina pectoris instabile, ictus, TIA, insufficienza cardiaca scompensata che richiede ospedalizzazione o insufficienza cardiaca di classe NYHA III/IV negli ultimi 6 mesi o con una storia di presenza di Blocco AV di secondo o terzo grado di tipo Mobitz II, sindrome del seno malato o blocco seno-atriale, a meno che il paziente non abbia un pacemaker funzionante.
- I pazienti devono sottoporsi a un ECG basale prima di ricevere la prima dose.
- Per i pazienti con determinate patologie cardiache, la frequenza cardiaca deve essere monitorata per 4 ore dopo la prima dose di etrasimod, per segni e sintomi di bradicardia sintomatica (inclusi capogiri) compresi i controlli orari del polso e della pressione sanguigna. Per questi pazienti deve essere eseguito anche un ECG prima e dopo le 4 ore.
- I pazienti devono informare il loro medico se il trattamento con etrasimod viene interrotto per 7 o più giorni consecutivi, poiché potrebbe essere necessario eseguire un nuovo esame cardiaco prima di riprendere il trattamento.
- Informazioni per segnalare immediatamente i sintomi che indicano una bassa frequenza cardiaca (come capogiri, vertigini, nausea o palpitazioni) quando si inizia etrasimod. È necessario prestare cautela con l'uso concomitante di medicinali che rallentano la frequenza cardiaca. I pazienti devono informare qualsiasi medico consultato che sono in trattamento con etrasimod.
- Descrizione dei segni/sintomi di infezioni di cui il paziente deve essere a conoscenza, durante e dopo il trattamento, in modo da potersi rivolgere all'operatore sanitario di riferimento.
- Descrizione dei segni/sintomi di grave danno epatico di cui il paziente deve essere a conoscenza, inclusi nausea, vomito, dolore addominale, stanchezza, anoressia o ittero e/o urine scure inspiegabili.
- Etrasimod non deve essere usato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non utilizzano misure contraccettive efficaci.
 - Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con Velsipity.
 - Le donne in età fertile devono avere un test di gravidanza negativo prima di iniziare il trattamento con etrasimod. Le pazienti devono informare immediatamente il medico se rimangono incinte mentre assumono etrasimod. I test di gravidanza devono essere ripetuti regolarmente.
- Descrizione dei fattori di rischio e dei segni/sintomi di edema maculare e indicazione della necessità di consultare un medico se si sviluppano sintomi.
- Informazioni relative alla necessità di informare il proprio medico qualora si osservino lesioni cutanee sospette e limitare l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV (ultravioletti), indossando indumenti protettivi e applicando regolarmente una protezione solare (con elevato fattore di protezione solare).
- Descrizione dei segni/sintomi della PRES e PML di cui il paziente deve essere a conoscenza, incluso lo sviluppo di forte cefalea, sensazione di confusione o crisi convulsive e perdita della vista.

Scheda per il paziente specifica per la gravidanza

La scheda per il paziente specifica per la gravidanza (per le donne in età fertile) deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Etrasimod è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano misure contraccettive efficaci a causa del suo potenziale embriotossico.
- Le donne in età fertile devono avere un test di gravidanza negativo prima di iniziare il trattamento, utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento.
- I test di gravidanza devono essere ripetuti regolarmente.
- Se una donna rimane incinta durante il trattamento, la somministrazione di etrasimod deve essere immediatamente interrotta e devono essere eseguiti esami di follow-up.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Velsipity 2 mg compresse rivestite con film
etrasimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene etrasimod arginina, equivalente a 2 mg di etrasimod.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene tartrazina.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Velsipity 2 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Velsipity 2 mg compresse rivestite con film
etrasimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene etrasimod arginina, equivalente a 2 mg di etrasimod.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene tartrazina.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel contenitore originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Velsipity 2 mg compresse rivestite con film
etrasimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Velsipity 2 mg compresse rivestite con film etrasimod

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Oltre a questo foglio illustrativo, il medico le consegnerà una scheda paziente nella quale sono riportate importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza. Tenga questa scheda paziente con sé.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Velsipity e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Velsipity
3. Come prendere Velsipity
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Velsipity
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Velsipity e a cosa serve

Velsipity contiene il principio attivo etrasimod, che appartiene ad un gruppo di medicinali noti come modulatori dei recettori della sfingosina-1-fosfato.

Velsipity è usato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 16 anni per il trattamento della colite ulcerosa (CU) da moderatamente a gravemente attiva. La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino crasso. Se soffre di colite ulcerosa, le saranno prescritti prima altri medicinali. Se non risponde abbastanza bene o non può assumere questi medicinali, potrebbe esserne dato Velsipity allo scopo di ridurre i segni e i sintomi della malattia.

Il principio attivo di Velsipity, etrasimod, impedisce ai linfociti (un tipo di globuli bianchi) di spostarsi dai linfonodi (parte del sistema immunitario dell'organismo che contiene i linfociti) al sangue. Questi linfociti sono coinvolti nell'infiammazione legata allo sviluppo della colite ulcerosa. Riducendo il numero di linfociti circolanti nel sangue che circonda l'intestino crasso, etrasimod aiuta a ridurre l'infiammazione intestinale e i sintomi associati alla malattia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Velsipity

Non prenda Velsipity

- se è allergico a etrasimod o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se il suo operatore sanitario le ha detto che ha un sistema immunitario gravemente indebolito;
- se ha avuto un attacco cardiaco, angina pectoris instabile (dolore toracico causato da interruzioni nell'apporto di sangue al cuore, che si verifica a riposo o senza un elemento scatenante evidente), ictus, attacco ischemico transitorio (TIA, noto anche come mini-ictus) o alcuni tipi di insufficienza cardiaca grave negli ultimi 6 mesi;
- se ha alcuni tipi di aritmia (battito cardiaco irregolare o anomalo) - il medico controllerà il suo cuore prima di iniziare il trattamento;
- se ha un'infezione attiva grave o un'infezione cronica attiva come l'epatite (infiammazione del fegato) o la tubercolosi;
- se ha il cancro;
- se ha gravi problemi al fegato
- se è in gravidanza o è una donna in età fertile che non usa un metodo contraccettivo efficace.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Velsipity se:

- ha una frequenza cardiaca lenta o sta assumendo o ha recentemente assunto medicinali che rallentano la frequenza cardiaca (come beta-bloccanti o calcioantagonisti);
- ha mai avuto un ictus o altre malattie legate ai vasi sanguigni del cervello;
- ha problemi al fegato;
- ha un'infezione;
- ha bassi livelli di linfociti (un tipo di globuli bianchi);
- ha recentemente ricevuto o sta pianificando di ricevere una vaccinazione;
- ha mai avuto problemi alla vista o altri sintomi di accumulo di liquido nella parte posteriore dell'occhio;
- ha un'infiammazione agli occhi;
- ha il diabete (che può causare problemi agli occhi);
- ha la pressione alta;
- ha una grave malattia polmonare, come fibrosi polmonare (danno polmonare con cicatrizzazione e ispessimento dei tessuti), asma o malattia polmonare cronica ostruttiva (un tipo di malattia polmonare caratterizzata da un danno permanente ai tessuti polmonari).

Frequenza cardiaca lenta e ritmo cardiaco irregolare

Prima di iniziare a prendere Velsipity, il medico controllerà il suo cuore mediante un elettrocardiogramma (ECG; un esame dell'attività elettrica del cuore). Questo perché Velsipity può causare all'inizio del trattamento una diminuzione temporanea della frequenza cardiaca e altri disturbi del ritmo cardiaco. Se ciò dovesse accadere, potrebbe avvertire capogiro o stanchezza o percepire chiaramente il suo battito cardiaco, oppure la pressione arteriosa potrebbe abbassarsi. Se questi effetti sono gravi, informi il medico perché potrebbe aver bisogno di un trattamento immediato. Se riprende il trattamento dopo averlo interrotto per 7 o più giorni consecutivi, il medico potrebbe ricontrillare il suo cuore eseguendo un ECG.

Se soffre di determinate patologie cardiache, il medico la monitorerà anche almeno per le prime 4 ore dopo la prima dose. Il medico le chiederà di rimanere in ospedale o in clinica per 4 ore e le misurerà la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa ogni ora dopo che avrà assunto la prima dose di Velsipity. Deve sottoporsi a un ECG prima della prima dose di Velsipity e dopo il periodo di monitoraggio di 4 ore. Se dopo il periodo di 4 ore ha una frequenza cardiaca molto lenta o in diminuzione o se il suo ECG mostra delle anomalie, potrebbe dover essere monitorato per un periodo più lungo fino alla risoluzione di tali anomalie.

Ipertensione

Poiché Velsipity può aumentare la pressione arteriosa, il medico potrebbe volerla controllare regolarmente.

Infezioni

Velsipity abbassa i livelli di globuli bianchi nel sangue (in particolare la conta dei linfociti). I globuli bianchi combattono le infezioni. Durante l'assunzione di Velsipity (e fino a circa 2 settimane dopo aver interrotto il trattamento), potrebbe avere una maggiore predisposizione a contrarre le infezioni e qualsiasi infezione che ha già potrebbe peggiorare. Si rivolga al medico se sviluppa un'infezione. Se pensa di avere un'infezione, ha la febbre, avverte i sintomi dell'influenza, ha l'herpes zoster o mal di testa accompagnato da collo rigido, con sensibilità alla luce, nausea, eruzione cutanea e/o confusione o crisi convulsive (attacchi) (questi possono essere sintomi di meningite e/o encefalite causata da un'infezione fungina o da Herpes virus), contatti immediatamente il medico, perché potrebbe avere una condizione grave e potenzialmente fatale.

Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) con medicinali simili a Velsipity. La PML è una rara infezione virale del cervello che può portare a grave disabilità o morte. I sintomi della PML comprendono disturbi della vista, debolezza progressiva, goffaggine, perdita di memoria o confusione. Se sviluppa uno qualsiasi di questi sintomi, si rivolga immediatamente al medico. Il medico prenderà in considerazione la possibilità di eseguire ulteriori esami per valutare la condizione e interromperà il trattamento con Velsipity se la PML è confermata.

Edema maculare

Velsipity può causare un problema alla vista chiamato edema maculare (gonfiore della macula, la parte centrale della retina nella parte posteriore dell'occhio). Il rischio di sviluppare edema maculare è maggiore se si soffre di diabete, uveite (infiammazione dell'uvea, lo strato sotto il bianco del bulbo oculare) o di alcuni altri problemi agli occhi. Se presenta una di queste condizioni, il medico controllerà la sua vista prima dell'inizio del trattamento con Velsipity e regolarmente durante il trattamento. Se non ha queste patologie, il medico controllerà la sua vista entro 3-4 mesi dopo l'inizio del trattamento. Informi il medico di qualsiasi cambiamento nella vista mentre assume Velsipity.

Si rivolga immediatamente al medico se manifesta uno dei seguenti sintomi:

- offuscamento della vista o ombre al centro della visione;
- un punto cieco al centro della visione;
- sensibilità alla luce;
- visione con colorazione insolita.

Cancro

Velsipity indebolisce il sistema immunitario, aumentando il rischio di sviluppare il cancro, in particolare il tumore della pelle. Sono stati segnalati tumori della pelle con medicinali simili a Velsipity. Si rivolga immediatamente al medico se nota noduli cutanei (ad esempio, noduli perlati lucenti), macchie o ferite aperte che non guariscono entro poche settimane. I sintomi del tumore della pelle possono includere crescita anormale o cambiamenti del tessuto cutaneo (ad es. nei insoliti) con cambiamento di colore, forma o dimensione nel tempo. Poiché esiste il rischio di sviluppare un tumore della pelle, è necessario limitare l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV (ultravioletti), indossando indumenti protettivi e applicando regolarmente una protezione solare (con un fattore di protezione solare elevato).

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

La sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) è una condizione in cui il cervello si gonfia. I sintomi della PRES includono mal di testa, cambiamenti nella vista, ridotta consapevolezza, confusione e crisi convulsive (attacchi). Se sviluppa questi sintomi, si rivolga immediatamente al medico.

Vaccinazioni

Se ha bisogno di ricevere un vaccino, si rivolga prima al suo medico. Durante il trattamento con Velsipity, i vaccini potrebbero non avere l'efficacia attesa. Dovrebbe assicurarsi che le sue vaccinazioni siano aggiornate prima di iniziare il trattamento. I cosiddetti vaccini vivi possono scatenare l'infezione che dovrebbero prevenire e pertanto devono essere somministrati almeno 4 settimane prima di iniziare il trattamento, o almeno 2 settimane dopo aver interrotto l'assunzione di Velsipity.

Prove di funzionalità epatica

Velsipity può influire sulla funzionalità epatica. Informi immediatamente il medico se sviluppa uno qualsiasi dei seguenti sintomi: ingiallimento della cute o della parte bianca degli occhi, urine insolitamente scure (di colore marrone), dolore nella parte destra della zona dello stomaco (addome), stanchezza, riduzione dell'appetito o nausea e vomito inspiegabili.

Prima, durante e dopo il trattamento, il medico richiederà esami del sangue per monitorare la funzionalità epatica.

Problemi polmonari

Velsipity può influire sulla funzionalità polmonare. I pazienti con gravi problemi polmonari hanno una maggiore probabilità di sviluppare questi effetti indesiderati.

Altri trattamenti per la colite ulcerosa

Il medico di solito le consigliera di interrompere altri trattamenti per la colite ulcerosa ad eccezione dei corticosteroidi (come il cortisone) e della mesalazina. Alcuni medicinali per la colite ulcerosa possono essere usati anche per altre condizioni. Informi il medico di tutti gli altri medicinali che assume.

Quando si passa da un trattamento precedente, a causa del rischio di effetti immunosoppressivi additivi il rischio di infezione può aumentare per un determinato periodo. Non prenda altri prodotti immunosoppressori a meno che non sia stato indicato dal medico.

Donne in età fertile

Se usato durante la gravidanza, Velsipity può danneggiare il feto. Prima di iniziare il trattamento con Velsipity, il medico le spiegherà i rischi e le chiederà di eseguire un test di gravidanza per assicurarsi che lei non sia incinta. Il medico le darà una scheda paziente che spiega perché non deve rimanere incinta mentre assume Velsipity. Spiega inoltre cosa deve fare per evitare una gravidanza durante il trattamento con Velsipity. Deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento (vedere "Gravidanza, contraccezione e allattamento" al paragrafo 2).

Se uno qualsiasi di questi casi la riguarda, informi il medico o il farmacista prima di prendere Velsipity.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 16 anni, perché Velsipity non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Velsipity

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Velsipity può influenzare il modo in cui agiscono altri medicinali. Inoltre, alcuni altri medicinali possono influenzare il modo in cui agisce Velsipity.

In particolare, prima di prendere Velsipity, informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto uno dei seguenti medicinali:

- medicinali per controllare la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa (beta-bloccanti e calcioantagonisti); l'uso di questi medicinali potrebbe aumentare l'effetto di Velsipity sul battito cardiaco irregolare;
- medicinali per controllare il ritmo cardiaco (antiaritmici) o il battito cardiaco;

- medicinali che influenzano il sistema immunitario; l'uso di questi medicinali con Velsipity potrebbe indebolire il sistema immunitario;
- vaccini; se deve ricevere un vaccino, si rivolga al suo medico. Non deve assumere Velsipity per almeno 2 settimane prima di una vaccinazione. Non deve assumere Velsipity per almeno 4 settimane dopo aver ricevuto un vaccino vivo;
- il fluconazolo (un trattamento antifungino) e alcuni altri medicinali possono aumentare i livelli di Velsipity nel sangue, aumentando il rischio di effetti indesiderati con Velsipity. Si raccomanda di non assumerli durante il trattamento con Velsipity; il medico le fornirà indicazioni a riguardo.
- rifampicina, enzalutamide e alcuni altri medicinali possono ridurre i livelli di Velsipity nel sangue, riducendone l'efficacia. Si raccomanda di non assumerli durante il trattamento con Velsipity; il medico le fornirà indicazioni a riguardo.

Velsipity può aumentare leggermente i livelli di ormoni rilasciati da alcune pillole contraccettive. Sarà comunque protetta dalla gravidanza, ma le possibilità di effetti indesiderati delle pillole contraccettive potrebbero aumentare. Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, si rivolga al medico o al farmacista.

Gravidanza, contraccezione e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza e contraccezione

Non usi Velsipity durante la gravidanza, se sta cercando di iniziare una gravidanza, o se è una donna che potrebbe rimanere incinta e non usa un metodo contraccettivo efficace. Se Velsipity viene utilizzato durante la gravidanza, esiste il rischio di danni al feto. Se è una donna che potrebbe rimanere incinta, il medico la informerà di questo rischio prima di iniziare il trattamento con Velsipity e le chiederà di eseguire un test di gravidanza per assicurarsi che lei non sia incinta. Deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante l'assunzione di Velsipity e per almeno 14 giorni dopo aver interrotto il trattamento. Chieda al suo medico informazioni sui metodi contraccettivi affidabili.

Il medico le darà una scheda paziente che spiega perché non deve rimanere incinta mentre assume Velsipity.

Se rimane incinta mentre assume Velsipity, informi immediatamente il medico. Probabilmente il medico interromperà il trattamento (vedere "Se interrompe il trattamento con Velsipity" al paragrafo 3) e verranno eseguiti controlli prenatali per monitorare la salute del feto.

Allattamento

Non deve allattare al seno durante l'assunzione di Velsipity. Questo per evitare il rischio di effetti indesiderati per il bambino, poiché Velsipity può passare nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che Velsipity abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, potrebbe avere dei capogiri dopo aver preso Velsipity. Se ciò accade, non guida veicoli né usi macchinari.

Velsipity contiene tartrazina (E102)

Il colorante contenuto in Velsipity contiene tartrazina (E102), che può causare reazioni allergiche.

Velsipity contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Velsipity

Il trattamento con Velsipity verrà iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della colite ulcerosa. Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come prendere il medicinale

- La dose raccomandata di Velsipity è una compressa da 2 mg assunta una volta al giorno.
- Assuma Velsipity con del cibo per i primi 3 giorni. Successivamente può assumere Velsipity ogni giorno con o senza cibo.
- Deglutisca la compressa intera con acqua. Non divida, frantumi né mastichi la compressa prima di ingerirla, poiché questo potrebbe modificare la quantità di medicinale assunta dall'organismo.

Se prende più Velsipity di quanto deve

Se ha preso più Velsipity di quanto avrebbe dovuto, chiami immediatamente il medico o si rechi immediatamente in ospedale. Porti con sé la confezione del medicinale e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Velsipity

Se dimentica di prendere una dose di Velsipity, prenda la dose successiva all'orario abituale. Non prenda una dose doppia.

Se interrompe il trattamento con Velsipity

Non interrompa l'assunzione di Velsipity né modifichi la dose senza prima parlare con il medico. Se il medico decide di sospendere il trattamento per 7 giorni consecutivi o per un periodo superiore, una volta ripresa l'assunzione di Velsipity il medicinale deve essere assunto con del cibo per i primi 3 giorni. Successivamente può prendere Velsipity con o senza cibo.

Se riprende il trattamento con Velsipity dopo averlo interrotto per 7 o più giorni consecutivi, l'effetto sulla frequenza cardiaca che potrebbe essere stato osservato all'inizio del trattamento potrebbe ripresentarsi e potrebbe essere necessario che lei venga monitorato in ospedale o in clinica. Non riprenda il trattamento con Velsipity dopo averlo interrotto per più di 7 giorni senza chiedere consiglio al medico.

Velsipity rimarrà nel suo corpo fino a 14 giorni dopo aver smesso di prenderlo. La conta dei globuli bianchi (conta linfocitaria) potrebbe rimanere bassa fino a circa 2 settimane e gli effetti indesiderati descritti in questo foglio potrebbero continuare a verificarsi (vedere "Possibili effetti indesiderati" al paragrafo 4) durante questo periodo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico o il farmacista se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati di seguito, che potrebbero diventare gravi:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- bradicardia (battito cardiaco lento)
- ipertensione (pressione alta)
- infezione delle vie urinarie (infezione delle parti del corpo che raccolgono ed espellono l'urina)

- infezione del tratto respiratorio inferiore (infezione delle vie aeree inferiori o dei polmoni)

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- blocco atrio-ventricolare (un tipo di disturbo del ritmo cardiaco)
- edema maculare (gonfiore nella macula, la parte centrale della retina nella parte posteriore dell'occhio)

Altri effetti indesiderati

Informi immediatamente il medico o il farmacista se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- linfopenia (bassi livelli di linfociti, un tipo di globulo bianco)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- ipercolesterolemia (alti livelli di colesterolo nel sangue)
- cefalea
- sensazione di capogiro
- aumento dei livelli degli enzimi epatici negli esami del sangue (che può essere un segno di problemi alla funzionalità epatica)
- neutropenia (bassi livelli di neutrofili, un tipo di globulo bianco)
- compromissione della visione

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Velsipity

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone, sul blister e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi danno o segno di manomissione della confezione.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Velsipity

- Il principio attivo è etrasimod. Ogni compressa rivestita con film contiene etrasimod arginina equivalente a 2 mg di etrasimod.
- Gli altri eccipienti sono:

Nucleo della compressa

Magnesio stearato (E470b), mannitollo (E421), cellulosa microcristallina (E460i), sodio amido glicolato (Tipo A)

Rivestimento della compressa

Lacca di alluminio blu brillante FCF (E133), lacca di alluminio indaco carminio (E132), lacca di alluminio tartrazina (E102), macrogol 4000 (E1521), alcol poli(vinilico) (E1203), talco (E553b) e biossido di titanio (E171)

Descrizione dell'aspetto di Velsipity e contenuto della confezione

Velsipity 2 mg è una compressa di forma rotonda rivestita con film di colore verde di circa 6 mm di diametro, con la scritta "ETR" su un lato e la scritta "2" sul lato opposto.

Confezioni:

- Flacone da 30 compresse rivestite con film
- Blister da 28 compresse rivestite con film
- Blister da 98 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttori

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

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

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

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

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

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

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

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

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