

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Velsipity 2 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra etrasimodo arginino, atitinkančio 2 mg etrasimodo (*etrasimodum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,0156 mg dažiklio tartrazino (E102).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Žalia apvali maždaug 6 mm skersmens plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „ETR“, o kitoje – „2“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Velsipity skiriamas 16 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opinio kolitu, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą arba biologinį gydymą, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti prižiūrint gydytojui, turinčiam opinio kolito gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 2 mg etrasimodo, vartojama vieną kartą per parą.

Praleista dozė

Jei dozė praleidžiama, pacientas skirtąją dozę turi suvartoti pagal grafiką kitos dozės vartojimo laikui; kita dozė negali būti dvigubinama.

Vartojimo nutraukimas

Nutraukus gydymą 7 ar daugiau parų iš eilės, rekomenduojama gydymą vėl pradėti pirmąsias 3 dozes vartojant su maistu.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vyresniems kaip 65 metų pacientams etrasimodą reikia vartoti atsargiai, kadangi nepakanka duomenų ir dėl šiai populiacijai galimos didesnės nepageidaujamų reakcijų rizikos.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Etrasimodo negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Etrasimodo saugumas ir veiksmingumas vaikams bei jaunesniems kaip 16 metų paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

Kadangi nepakanka duomenų apie 16 metų ir vyresnius paauglius, etrasimodą reikia vartoti atsargiai, ypač jei kūno svoris mažesnis nei 40 kg, nes gali padidėti ekspozicija (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Pirmąsias 3 paras etrasimodą patartina vartoti su maistu, kad susilpnėtų galimas trumpalaikis širdies susitraukimų dažnio mažinamasis poveikis, susijęs su gydymo pradžia (žr. 4.4 skyrių). Paskui etrasimodą galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių).

Tabletes reikia nuryti visas užsigeriant vandeniu; jų negalima dalyti, trinti arba kramtyti, nes tokie vartojimo būdai klinikiniais tyrimais netirti.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Imunodeficito būklė (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kurie per pastaruosius 6 mėnesius patyrė miokardo infarktą, nestabilios krūtinės anginos priepuolių, insultą, pracinantį smegenų išemijos priepuolį (PSIP), dekompensuotą širdies nepakankamumą su hospitalizacija arba kuriems nustatytas III / IV klasės stazinis širdies nepakankamumas pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association*, NYHA) klasifikaciją.
- Pacientai, turėję ar turintys šias anamnezes: Mebico (*Möbitz*) II tipo antrojo arba trečiojo laipsnio atrioventrikulinė (AV) blokada, sinusinio mazgo silpnumo sindromas arba sinoatrialinė blokada, jeigu pacientas neturi veikiančio stimulatoriaus.
- Sunkios aktyvios infekcijos, aktyvios lėtinės infekcijos, pvz., hepatitas arba tuberkuliozė (žr. 4.4 skyrių).
- Aktyvios piktybinės ligos.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Nėštumo laikotarpiu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingų kontracepcijos priemonių (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bradiaritmija ir atrioventrikulinio laidumo sutrikimas

Gydymo etrasimodu pradžia

Prieš pradėdant gydymą etrasimodu, visiems pacientams reikia užrašyti elektrokardiogramą (EKG), kad būtų galima įvertinti esamas širdies veiklos anomalijas. Pacientus, turinčius tam tikrų sutrikimų, rekomenduojama po pirmosios dozės stebėti (žr. toliau). Vėl pradėdant gydymą po 7 parų iš eilės ar ilgesnio nevartojimo, reikia apsvarstyti, ar reikia pakartoti pradinio vertinimo EKG ir (arba) stebėti, atsižvelgiant į pirmojo vertinimo rezultatus, paciento duomenų pokytį ir gydymo nutraukimo trukmę.

Pradėjus vartoti etrasimodą gali laikinai sumažėti širdies susitraukimų dažnis ir atsirasti AV laidumo sutrikimas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Pradedant gydymą etrasimodu pacientams, vartojantiems beta blokatorius, reikia elgtis atsargiai, nes gali pasireikšti papildomas širdies susitraukimų dažnį mažinantis poveikis. Panašių atsargumo priemonių reikia imtis ir su pacientais, vartojančiais kalcio kanalų blokatorius, QT intervalą ilginančius vaistinius preparatus, Ia ir III klasių antiaritminius vaistinius preparatus (žr. 4.5 skyrių), nes vartojant šias medžiagas kartu su etrasimodu gali pasireikšti papildomas poveikis.

Prieš pradėdant gydymą etrasimodu gali reikėti laikinai nutraukti gydymą beta blokatoriais, atsižvelgiant į ramybės ŠSD, nustatytą prieš pradėdant vartoti etrasimodą (dar žr. tolesnį skyrių ir 4.5 skyrių). Nusprendus, kad nutraukti gydymą reikia, galima vėl pradėti vartoti beta blokatorius, atsižvelgiant į pradinio vertinimo širdies susitraukimų dažnio pasiekimo laiką. Pacientams, vartojantiems stabilias etrasimodo dozes, galima pradėti gydymą beta blokatoriumi.

Prieš pradėdant gydymą etrasimodu reikia kreiptis kardiologo konsultacijos ir nustatyti bendrąją naudos ir rizikos santykį bei tinkamiausią stebėjimo strategiją pacientams, turintiems šių sutrikimų:

- reikšmingas QT intervalo pailgėjimas ($QTcF \geq 450$ ms vyrams, ≥ 470 ms moterims);
- aritmijos, kurias reikia gydyti Ia arba III klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais;
- nestabili išeminė širdies liga, širdies sustojimo anamnezė, smegenų kraujagyslių liga (pasireiškus daugiau kaip 6 mėnesius prieš gydymo pradžią) arba nekontroliuojama hipertenzija;
- simptominės bradikardijos, pasikartojančios kardiogeninės sinkopės arba sunkios negydomos miego apnėjos anamnezė.

Pirmosios dozės stebėjimas tam tikrų širdies sutrikimų turintiems pacientams

Dėl praeinančio širdies susitraukimų dažnio sumažėjimo rizikos, kylančios pradėdant vartoti etrasimodą, rekomenduojama 4 valandas po pirmosios dozės stebėti pacientus, kurių ramybės būsenos širdies susitraukimų dažnis < 50 d./min, kuriems nustatyta antrojo laipsnio [I tipo pagal Mebicą] AV blokada arba kurie turi miokardo infarkto arba širdies nepakankamumo anamnezę, ar nepasireiškia simptominės bradikardijos požymių ir simptomų (žr. 4.3 skyrių).

Pacientų stebėjimą šiuo 4 valandų laikotarpiu turi sudaryti kas valandą atliekamas pulso ir kraujospūdžio matavimas. Rekomenduojama prieš šį 4 valandų laikotarpį ir po jo užrašyti EKG.

Papildomai stebėti rekomenduojama pacientus, jei pasibaigus 4 valandų periodui:

- širdies susitraukimų dažnis < 45 d./min;
- širdies susitraukimų dažnio vertė yra mažiausia po dozės suvartojimo ir galima daryti prielaidą, kad didžiausias širdies susitraukimų dažnio kritis dar nepasireiškė;
- EKG rodo, kad vystosi nauja antro arba aukštesnio laipsnio AV blokada;
- QTc intervalas ≥ 500 ms.

Tokiais atvejais reikia imtis tinkamų paciento būklės valdymo priemonių ir toliau stebėti, kol praeis simptomai / atsisitais rodmenys. Jeigu reikia medikamentinio gydymo, stebėjimą reikia tęsti per naktį, o po antrosios etrasimodo dozės pakartoti 4 valandų stebėjimo laikotarpį.

Infekcijos

Infekcijų rizika

Dėl grįžtamos limfocitų sekvestracijos limfoidiniame audinyje per 52 savaites etrasimodas sukėlė vidutinį leukocitų skaičiaus sumažėjimą periferiniame kraujyje nuo 43 iki 55 % nuo pradinio vertinimo verčių (žr. 5.1 skyrių). Tai reiškia, kad etrasimodas gali padidinti imlumą infekcijoms (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą, reikia padaryti bendrą kraujo tyrimą (BKT), įskaitant limfocitų skaičiaus nustatymą (t. y. per 6 pastaruosius mėnesius arba užbaigus ankstesnį opinio kolito gydymą).

Gydymo metu taip pat rekomenduojama periodiškai atlikti BKT vertinimą. Jeigu patvirtintas absoliutus limfocitų skaičius yra $<0,2 \times 10^9/l$, reikia nutraukti gydymą etrasimodu, kai koncentracija pakils iki $>0,5 \times 10^9/l$, galima vėl apsvarstyti kartotinės gydymo etrasimodu pradžios galimybę (žr. 4.2 skyrių).

Reikia atidėti gydymo etrasimodu pradžią aktyvia infekcine liga sergantiems pacientams, kol baigsis infekcija (žr. 4.3 skyrių).

Pacientus reikia atitinkamai instrukuoti, kad nedelsdami praneštų gydytojui apie infekcijos simptomus. Jeigu gydymo metu pacientams pasireiškia infekcijos simptomų, reikia taikyti veiksmingas diagnostikos ir terapijos strategijas.

Jeigu pacientui išsivysto pavojinga infekcija, reikia apsvarstyti gydymo etrasimodu nutraukimo galimybę.

Kadangi liekamas farmakodinaminis poveikis, pvz., limfocitų skaičiaus periferiniame kraujyje sumažėjimas, gali išlikti iki 2 savaičių po gydymo etrasimodu nutraukimo, šiuo laikotarpiu taip pat reikia atidžiai stebėti dėl infekcijų (žr. 5.1 skyrių).

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

PDL – tai oportunistinė virusinė galvos smegenų infekcija, sukeliamą Džono Kaningemo [John Cunningham] viruso (angl. JCV) ir dažniausiai pasireiškianti pacientams, kurių sutrikusi imuninė sistema; ši infekcija gali sukelti mirtį arba sunkią negalią. Būdingieji su PDL susiję simptomai būna įvairūs, progresuoja kelias paras arba savaites ir apima progresuojantį vienos kūno dalies nusilpimą arba galūnių nerangumą, matymo sutrikimus bei mąstymo, atminties ir orientavimosi pokyčius, sukeliančius sumišimą bei asmenybės pokyčius.

PDL registruota išsėtine skleroze sirgusiems pacientams, gydytiems sfingozin-1-fosfato (S1P) receptorių modulatoriais, ir susieta su tam tikrais rizikos veiksniais (pvz., pacientai, kurių imuninė sistema sutrikusi; imunosupresantų politerapija). Gydytojai turi būti budrūs, ar nepasireiškia klinikinių simptomų ir neatsiranda nepaaiškinamų neurologinių radinių, galinčių reikšti PDL. Įtarus PDL reikia sustabdyti gydymą etrasimodu, kol atlikus tinkamą diagnostinį vertinimą bus atmesta PDL galimybė.

Jeigu PDL patvirtinama, gydymą etrasimodu reikia nutraukti.

Anksčiau taikytos ir kartu taikomos antineoplazinės, imunitetą moduliuojančios ar nekortikosteroidinės imunosupresinės terapijos

Klinikinių tyrimų metu etrasimodą vartojusiems pacientams neleista kartu vartoti priešvėžinių, imunitetą moduliujančių arba nekortikosteroidinių imunosupresinių vaistinių preparatų opiniui kolitui gydyti. Klinikinių tyrimų metu leista kartu vartoti kortikosteroidus, tačiau ilgalaikių duomenų apie etrasimodo vartojimą kartu su kortikosteroidais nepakanka (žr. 5.1 skyrių).

Reikia būti atsargiems skiriant etrasimodą pacientams kartu su priešvėžiniais, imunitetą moduluojančiais ar imunosupresiniais (įskaitant kortikosteroidus) vaistiniais preparatais, nes tokio gydymo metu gali padidėti papildomo poveikio imuninei sistemai rizika (žr. 4.5 skyrių).

Imunosupresinę terapiją keičiant gydymu etrasimodu, siekiant išvengti papildomo poveikio imuninei sistemai, reikia atsižvelgti į poveikio trukmę ir veikimo mechanizmą. Gali reikėti palaukti atitinkamą medžiagos pašalinimo iš organizmo laikotarpį.

Vakcinacijos

Klinikinių duomenų apie skiepijimo saugumą ir veiksmingumą etrasimodą vartojantiems pacientams nėra. Skiepijant gydymu etrasimodu metu vakcina gali būti mažiau veiksminga. Jeigu reikia skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis, jas reikia suleisti bent 4 savaites prieš pradedant gydymą etrasimodu. Reikia vengti skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis gydymo etrasimodu metu ir dar mažiausiai 2 savaites po gydymo (žr. 5.1 skyrių).

Prieš pradedant gydymą etrasimodu visus pacientus patartina paskiepyti pagal galiojantį rekomenduojamų skiepų planą.

Kepenų pažeida

Etrasimodą vartojantiems pacientams gali padidėti aminotransferazių aktyvumas (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradedant gydymą etrasimodu reikia turėti naujausią transaminazių aktyvumo ir bilirubino koncentracijos tyrimą (t. y. ne senesnę kaip 6 mėnesių).

Nesant klinikinių simptomų, kepenų transaminazių aktyvumą ir bilirubino koncentraciją reikia stebėti 1-ąjį, 3-ąjį, 6-ąjį, 9-ąjį ir 12-ąjį gydymo mėnesius bei periodiškai paskui.

Pacientams, kuriems išsivysto simptomų, galinčių reikšti kepenų disfunkciją (kaip antai nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, nuovargis, anoreksija ar gelta ir (arba) šlapimo patamsėjimas), reikia ištirti kepenų fermentus. Jeigu patvirtinama reikšminga kepenų pažeida (pavyzdžiui, alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą (VNR) ir bendroji bilirubino koncentracija 2 kartus didesnė už VNR), etrasimodo vartojimą reikia nutraukti.

Dėl gydymo tęsimo nusprendžiama, atsižvelgiant į tai, ar nustatoma kita kepenų pažeidos priežastis, ir į paciento naudą tęsiant gydymą etrasimodu, palyginti su kepenų disfunkcijos atsikartojimo rizika. Nors nėra duomenų, patvirtinančių, kad kepenų liga jau sergantiems pacientams kyla didesnė rizika, jog vartojant etrasimodą padidės kepenų funkcijos tyrimų vertės, pacientus su reikšmingos kepenų ligos anamneze reikia gydyti atsargiai.

Padidėjęs kraujospūdis

Klinikiniuose tyrimuose hipertenzija dažniau registruota etrasimodu gydytiems pacientams nei pacientams, vartojusiems placebo (žr. 4.8 skyrių). Gydant etrasimodu reikia stebėti ir atitinkamai koreguoti kraujospūdį.

Vaisingos moterys

Remiantis tyrimais su gyvūnais, etrasimodas gali pakenkti vaisiui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius). Dėl vaisiui kylančios rizikos etrasimodą draudžiama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingo kontracepcijos metodo (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius). Prieš pradedant gydymą vaisingas moteris reikia informuoti dėl vaisiui kylančios rizikos, jos turi turėti neigiamą nėštumo testą ir turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 14 parų po gydymo nutraukimo (žr. 4.6 skyrių).

Geltonosios dėmės edema

S1P receptorių modulatoriai, įskaitant etrasimodą, susieti su padidėjusia geltonosios dėmės edemos rizika. Apie geltonosios dėmės edemą su regos simptomais arba be jų pranešta 0,3 % Velsipity gydytų pacientų.

Cukrinio diabeto, uveito ir / arba tinklainės pagrindinės / gretutinės ligos anamnezę turintiems pacientams kyla didesnė geltonosios dėmės edemos rizika gydymo etrasimodu metu (žr. 4.8 skyrių). Šiems pacientams patartina atlikti oftalmologinį patikrinimą prieš pradedant gydymą etrasimodu, o gydymo metu – stebėjimo patikrinimus.

Pacientams, neturintiems pirmiau minėtų rizikos veiksnių, oftalmologinį akies dugno (įskaitant geltonąją dėmę) patikrinimą rekomenduojama atlikti praėjus 3–4 mėnesiams po gydymo etrasimodu pradžios (su etrasimodo vartojimu susiję atvejai pasireiškė per šį laikotarpį) ir bet kuriuo metu, jeigu vartojant etrasimodą atsiranda regėjimo pakitimų.

Reikia atlikti pacientų, kuriems nustatoma su geltonąja dėme susijusių regos simptomų, vertinimą ir, patvirtinus sutrikimą, nutraukti gydymą etrasimodu. Ar praėjus simptomams galima vėl pradėti gydymą etrasimodu, reikia nuspręsti atsižvelgiant į tikėtiną naudą ir riziką konkrečiam pacientui.

Piktybinės ligos

Gauta pranešimų apie S1P receptorių modulatorius vartojusiems pacientams išsivysčiusias piktybines ligas (įskaitant odos piktybinius darinius). Pastebėjus įtartiną odos pažaidą, ją reikia skubiai įvertinti.

Kadangi galima piktybinių odos darinių rizika, etrasimodą vartojančius pacientus reikia įspėti, kad vengtų saulės apšvitos be apsaugos. Šiems pacientams taip pat negalima kartu taikyti fototerapijos UVB spinduliais arba psoraleno ir UVA fotochemoterapijos (PUVA).

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

S1P receptorių modulatorius vartojantiems pacientams registruota retų UGES atvejų. Jeigu etrasimodu gydomam pacientui išsivysto bet kokių neurologinių arba psichiatrinių simptomų ar požymių (pvz., pažinimo funkcijų deficitų, elgsenos pokyčių, žievinių regos sutrikimų arba bet kokių kitų neurologinių su žieve susijusių simptomų ar požymių), padidėjusį vidukaukolinį spaudimą galinčių reikšti simptomų ar požymių arba sparčiau ima prastėti neurologinė būklė, gydytojas turi artimiausiu metu suplanuoti pilnutinę fizinę ir neurologinę patikrą ir apsvarstyti, ar reikia atlikti MRT. UGES simptomai dažnai būna grįžtami, tačiau gali išsivystyti į išeminį insultą arba smegenų hemoragiją. Uždelsus diagnozavimą ir gydymą, neurologinės pasekmės gali būti negrįžtamos. Įtarus UGES, gydymą etrasimodu reikia nutraukti.

Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais; CYP2C9 polimorfizmas

Etrasimodo negalima vartoti kartu su terapinėmis medžiagomis (arba jų deriniais), kurios vidutiniškai arba stipriai slopina du ar daugiau iš šių CYP fermentų: CYP2C8, CYP2C9 ir CYP3A4, nes gali sustiprėti etrasimodo ekspozicija (žr. 4.5 skyrių).

Etrasimodo nerekomenduojama vartoti kartu su terapinėmis medžiagomis (arba jų deriniais), kurios vidutiniškai arba stipriai sužadina du ar daugiau iš šių CYP fermentų: CYP2C8, CYP2C9 ir CYP3A4, nes gali susilpnėti etrasimodo ekspozicija (žr. 4.5 skyrių).

Dėl etrasimodo padidėjusios ekspozicijos rizikos etrasimodo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems nustatytas arba įtariamas vangus CYP2C9 metabolizmas (<5 % populiacijos) ir kurie vartoja vaistinius preparatus, vidutiniškai arba stipriai slopinančius CYP2C8 ir (arba) CYP3A4 (žr. 4.5 skyrių).

Poveikis kvėpavimo sistemai

SIP receptorių modulatorius (įskaitant etrasimodą) vartojantiems pacientams nustatytas absoliutaus forsuoto iškvėpimo tūrio per 1 sekundę (angl. FEV₁) ir forsuoto gyvybinio tūrio (angl. FVC) sumažėjimas. Etrasimodą reikia vartoti atsargiai pacientams, sergantiems sunkia kvėpavimo sistemos liga (pvz., plaučių fibroze, astma ir lėtine obstrukcine plaučių liga).

Pagalbinės medžiagos

Tartrazinas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra tartrazino (E102), galinčio sukelti alerginių reakcijų.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

CYP2C8, CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitorių poveikis etrasimodui

Etrasimodą vartojant kartu su pusiausvirosios būsenos flukonazolu (vidutinio stiprumo CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitoriumi) etrasimodo ekspozicija (pagal AUC) padidėjo 84 %. Etrasimodo vartojimas kartu su terapinėmis medžiagomis (arba jų deriniais), kurios vidutiniškai arba stipriai slopina du ar daugiau iš šių CYP fermentų: CYP2C8, CYP2C9 ir CYP3A4 (pvz., flukonazolu), sustiprina etrasimodo ekspoziciją, todėl nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių).

CYP2C8, CYP2C9 ir CYP3A4 induktorių poveikis etrasimodui

Etrasimodą vartojant kartu su rifampicinu (stipriu CYP3A4, vidutinio stiprumo CYP2C8 ir CYP2C9 induktoriumi), etrasimodo ekspozicija (pagal AUC) sumažėjo 49 %. Etrasimodo vartojimas kartu su terapinėmis medžiagomis (arba jų deriniais), kurios vidutiniškai arba stipriai sužadina du ar daugiau iš šių CYP fermentų: CYP2C8, CYP2C9 ir CYP3A4 (pvz., rifampicinu, enzalutamidu), susilpnina etrasimodo ekspoziciją, todėl nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių).

CYP2C9 polimorfizmo poveikis

Dėl galimos padidėjusios etrasimodo ekspozicijos etrasimodo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems nustatytas arba įtariamas vangus CYP2C9 metabolizmas (<5 % populiacijos) ir kurie vartoja vaistinius preparatus, vidutiniškai arba stipriai slopinančius CYP2C8 ir (arba) CYP3A4 (žr. 4.4 skyrių).

Beta blokatoriai ir kalcio kanalų blokatoriai

Gydymo beta blokatoriais pradėjimas vartojant stabilią etrasimodo dozę netirtas.

Etrasimodo vartojimas kartu su kalcio kanalų blokatoriais netirtas.

Širdies susitraukimų dažnį arba atriovertrikulinį laidumą mažinančius vaistinius preparatus vartojančius pacientus reikia gydyti atsargiai, nes gali pasireikšti papildomas širdies susitraukimo dažnį mažinantis poveikis (žr. 4.4 skyrių).

Antiaritminiai vaistiniai preparatai, QT intervalą ilginantys vaistiniai preparatai, vaistiniai preparatai, galintys sumažinti širdies susitraukimų dažnį

Etrasimodas netirtas su pacientais, vartojančiais QT intervalą ilginančius vaistinius preparatus.

Ia klasės (pvz., chinidinas, prokainamidas) ir III klasės (pvz., amjodaronas, sotalolis) antiaritminiai vaistiniai preparatai bradikardiją patiriantiems pacientams susieti su polimorfinės skilvelių tachikardijos (pranc. *Torsades de Pointes*) atvejais. Nusprendus etrasimodu gydyti pacientus, vartojančius Ia arba III klasės antiaritminius vaistinius preparatus, reikia kreiptis kardiologo konsultacijos (žr. 4.4 skyrių).

Dėl galimo papildomo poveikio širdies susitraukimų dažniui, nusprendus etrasimodu gydyti pacientus, vartojančius QT intervalą ilginančius vaistinius preparatus, reikia kreiptis kardiologo konsultacijos (žr. 4.4 skyrių).

Priešvėžinis, imunitetą moduliuojantis ir nekortikosteroidinis imunosupresinis gydymas

Etrasimodas netirtas vartojant kartu su priešvėžiniais, imunitetą moduliuojančiais ir nekortikosteroidiniais imunosupresiniais vaistiniais preparatais. Vartojant kartu reikia imtis atsargumo priemonių, nes taikant tokį gydymą ir kelias savaites po jo padidėja papildomo poveikio imuninei sistemai rizika (žr. 4.4 skyrių).

Vakcinacija

Vakcinacija gali būti mažiau veiksminga, jeigu skiepijama gydymo etrasimodu metu ir iki 2 savaičių po gydymo nutraukimo. Naudojant gyvasias susilpnintas vakcinas gali kilti infekcijos rizika, todėl to reikia vengti vartojant etrasimodą bent 2 savaites po gydymo etrasimodu nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Geriamieji kontraceptikai

Vartojant kartu su etrasimodu geriamųjų kontraceptikų, į kurių sudėtį įeina 30 µg etinilestradiolio ir 150 µg levonorgestrelio, kliniškai reikšmingų farmakokinetikos ir farmakodinamikos pokyčių nestebėta. Etrasimodą vartojant kartu su geriamuoju kontraceptiku, kurio sudėtyje yra etinilestradiolio ir levonorgestrelio, etinilestradiolio ir levonorgestrelio AUC vertės atitinkamai padidėja maždaug 24 % ir 32 %.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik su suaugusiaisiais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir jų kontracepcija

Velsipity draudžiama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingo kontracepcijos metodo (žr. 4.3 skyrių). Todėl prieš pradedant gydymą vaisingos moterys turi turėti neigiamą nėštumo testo rezultatą ir jas reikia informuoti dėl rimtos rizikos vaisiui. Atsižvelgiant į laiką, kurio reikia, kad etrasimodas pašalintų iš organizmo nutraukus gydymą, rizika vaisiui gali išlikti, todėl vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo etrasimodu metu ir bent 14 parų po gydymo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Specialiosios priemonės taip pat pateiktos sveikatos priežiūros darbuotojui skirtame žymimajame sąraše. Šių priemonių reikia imtis prieš etrasimodą skiriant pacientėms ir gydymo metu.

Nėštumas

Duomenų apie etrasimodo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė patirtis su kitu sfingozin-1-fosfato receptorių modulatoriumi parodė 2 kartus didesnę didžiųjų įgimtų formavimosi ydų riziką vartojant nėštumo metu, palyginti su bendrojoje populiacijoje stebimu dažniu. Remiantis vartojimo patirtimi žmonėms, etrasimodas gali sukelti įgimtų formavimosi ydų, jei skiriamas pirmąjį nėštumo trimestrą. Riboti

etrasimodo duomenys apie vartojimą žmonėms taip pat rodo padidėjusią anomalijų nėštumo išėičių riziką. Todėl Velsipity draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Etrasimodo vartojimą reikia sustabdyti bent 14 parų prieš planuojamą nėštumą (žr. 4.4 skyrių). Moteriai pastojus gydymo metu, etrasimodo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. Reikia suteikti medicininę konsultaciją dėl galimos neigiamo poveikio vaisiui rizikos, susijusios su gydymu, ir atlikti stebėjimo patikras.

Žindymas

Nežinoma, ar etrasimodo išsiskiria į gydomų moterų pieną. Tyrimas su žindančiomis žiurkėmis parodė, kad etrasimodo išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Etrasimodas neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Etrasimodo poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Tyrimuose su gyvūnais nepageidaujamo poveikio vislumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Etrasimodas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Visgi pacientams, kurie pavartoję etrasimodo jaučia svaigulį, reikia susilaikyti nuo vairavimo arba mechanizmų valdymo, kol svaigulys praeis (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos yra limfocitopenija (11 %) ir galvos skausmas (7 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Etrasimodą vartojusiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos toliau išvardytos pagal organų sistemų klasę (OSK) ir dažnio kategoriją. Kiekvienoje OSK ir dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

Dažnis apibūdintas kaip labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė (OSK)	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Infekcijos ir infestacijos		Šlapimo takų infekcija ^a , apatinių kvėpavimo takų infekcija ^b	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfocitopenija ^c	Neutropenija	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hipercholesterolemija ^d	
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas, svaigulys	
Akių sutrikimai		Regos sutrikimas	Geltonosios dėmės edema

Širdies sutrikimai		Bradikardija ^e	Atrioventrikulinė blokada ^f
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Kepenų fermentų suaktyvėjimas	

^a Šlapimo takų infekcija apima šlapimo takų infekciją ir cistitą.

^b Apatinių kvėpavimo takų infekcija apima bronchitą ir pneumoniją.

^c Limfocitopenija apima limfocitopeniją, sumažėjusį limfocitų skaičių ir sumažėjusią limfocitų procentinę dalį.

^d Hipercholesterolemija apima hipercholesterolemiją ir padidėjusią cholesterolio koncentraciją kraujyje.

^e Bradikardija apima bradikardiją ir sinusinę bradikardiją. Žr. skyriuje „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ toliau.

^f Atrioventrikulinė blokada apima pirmojo arba antrojo laipsnio (I tipo pagal Mebicą) sutrikimą. Žr. skyriuje „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ toliau.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Bradikardija

Tyrimų ELEVATE UC 52 ir ELEVATE UC 12 metu bradikardija, kaip nepageidaujamas reiškinys, gydymo pradžios parą registruota 1,5 % etrasimodą vartojusių pacientų. 2-ąją parą bradikardija, kaip nepageidaujamas reiškinys, registruota 0,4 % etrasimodą vartojusių pacientų. Bradikardija dažniau registruota stebint su EKG (žr. 5.1 skyrių).

Tyrimų ELEVATE UC 52 ir ELEVATE UC 12 metu pirmojo ir antrojo laipsnių Mebico I tipo AV blokados reiškiniai, kaip nepageidaujamų reiškiniai, gydymo pradžios parą registruota 0,6 % etrasimodą vartojusių pacientų. AV blokados reiškiniai dažnai buvo praeinantys ir simptomais nepasireiškė. PR intervalo pailgėjimas dažniau registruotas stebint su EKG (žr. 5.1 skyrių).

Infekcijos

Tyrimų ELEVATE UC 52 ir ELEVATE UC 12 metu bendrasis infekcijų dažnis ir pavojingų infekcijų dažnis etrasimodą vartojantiems pacientams buvo palyginamas su nustatytu placebo vartojusiems pacientams (atitinkamai 18,8 %, plg. su 17,7 % ir 0,6 %, plg. su 1,9 %). Etrasimodas padidino šlapimo takų infekcijų ir apatinių kvėpavimo takų infekcijų riziką (žr. 1 lentelę).

Sumažėjęs limfocitų ir neutrofilų skaičius kraujyje

Etrasimodas iš dalies ir grįžtamai blokuoja limfocitų gebą pasišalinti iš limfoidinių organų, todėl periferiniame kraujyje limfocitų sumažėja (žr. 5.1 skyrių). Tyrimų ELEVATE UC 52 ir ELEVATE UC 12 metu etrasimodą vartojusių pacientų, kuriems limfocitų skaičius tapo mažesnis kaip $0,2 \times 10^9/l$, proporcinė dalis buvo 3,5 %. Dėl šių atvejų gydymas visiškai nutrauktas nebuvo.

Etrasimodas sukėlė grįžtamą neutrofilų skaičiaus sumažėjimą. Tyrimų ELEVATE UC 52 ir ELEVATE UC 12 metu etrasimodą vartojusių pacientų, kuriems neutrofilų skaičius tapo mažesnis kaip $0,5 \times 10^9/l$, proporcinė dalis buvo 0,2 %. Dėl šių atvejų gydymas visiškai nutrauktas nebuvo.

Kepenų fermentų suaktyvėjimas

Tyrimų ELEVATE UC 52 ir ELEVATE UC 12 metu ALT suaktyvėjimas 5 ir 3 kartus ar daugiau nuo VNR atitinkamai nustatytas 0,9 % ir 4,0 % etrasimodą vartojusių pacientų.

Didžioji dalis (75 %) pacientų, kuriems ALT aktyvumas padidėjo daugiau kaip 3 kartus nuo VNR, tęsė gydymą etrasimodu ir vertės sumažėjo iki mažiau nei 3 kartus didesnių už VNR gydymo metu.

Bendroji gydymo nutraukimo dėl kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo procentinė dalis etrasimodą vartojusių pacientų grupėje buvo 0,4 %.

Kepenų fermentų suaktyvėjimas apima gama gliutamilttransferazės suaktyvėjimą, alaninaminotransferazės suaktyvėjimą, aspartataminotransferazės suaktyvėjimą, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą, sutrikusią kepenų funkciją, kepenų sutrikimą, pataloginį kepenų funkcijos tyrimo rezultatą ir transaminazių suaktyvėjimą (žr. 1 lentelę).

Padidėjęs kraujospūdis

ELEVATE UC 52 ir ELEVATE UC 12 tyrimų metu etrasimodą vartojusiems pacientams sistolinis kraujospūdis vidutiniškai padidėjo maždaug 1–4 mmHg, o diastolinis kraujospūdis – maždaug 1-2 mmHg. Padidėjimas pirmą kartą nustatytas po 2 gydymo savaitių ir visą gydymo laikotarpį atitiko nurodyto vidutinio kraujospūdžio padidėjimo diapazono ribas. Kaip nepageidaujama reakcija hipertenzija registruota 2,1 % etrasimodą vartojusių pacientų. Visi atvejai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo.

Geltonosios dėmės edema

Tyrimų ELEVATE UC 52 ir ELEVATE UC 12 metu geltonosios dėmės edema registruota 0,4 % etrasimodą vartojusių pacientų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Etrasimodo perdozavusius pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia bradikardijos požymių ir simptomų; stebėjimą gali reikėti atlikti ir per naktį. Reikia reguliariai matuoti širdies susitraukimų dažnį, kraujospūdį ir kelis kartus užrašyti EKG. Specifinio etrasimodo priešnuodžio nėra. Etrasimodo sukeltą širdies susitraukimų dažnio mažinamąjį poveikį galima panaikinti skyrus parenterinio atropino.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, sfingozino 1-fosfato (S1P) receptorių modulatoriai, etrasimodas; ATC kodas – L04AE05.

Veikimo mechanizmas

Etrasimodas yra sfingozin-1-fosfato (angl. S1P) receptorių modulatorius, besijungiantis su 1, 4 ir 5 S1P receptoriais (S1P_{1,4,5}); tai subalansuotas G baltymas ir beta arestino agonistas, veikiantis S1P₁. Etrasimodas minimaliai veikia S1P₃ ir neveikia S1P₂. Etrasimodas iš dalies ir grįžtamai blokuoja limfocitų gebą pasišalinti iš limfoidinių organų, todėl sumažėja limfocitų periferiniame kraujyje ir taip pat sumažėja suaktyvintų limfocitų audinyje.

Etrasimodo terapinio poveikio mechanizmas gydant opinį kolitą nežinomas, bet gali apimti limfocitų migracijos į uždegimo vietas sumažėjimą. Etrasimodo sukeltas limfocitų sumažėjimas periferinėje kraujotakoje turi diferencinį poveikį leukocitų subpopuliacijai: labiau sumažėja ląstelių, dalyvaujančių adaptaciniame (įgytame) imuniniame atsake, kuris, kaip žinoma, yra vienas iš opinio kolito patologinio proceso veiksmų. Etrasimodo poveikis su įgimtu imuniniu atsaku susijusioms ląstelėms, vykdančioms imuninę priežiūrą, minimalus.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies susitraukimų dažnis ir ritmas

Vartojant etrasimodą, gydymo pradžioje gali laikinai sumažėti širdies susitraukimų dažnis ir AV laidumas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). 1-ąją parą 33 % iš opinio kolitu sergančių pacientų, dalyvavusių tyrimuose ELEVATE UC 52 ir ELEVATE UC 12, buvo bradikardija (mažiausias širdies susitraukimų dažnis mažiau kaip 60 d./min per pirmas 4 valandas), o 2,5 % - ryški bradikardija (mažiausias širdies

susitraukimų dažnis mažiau kaip 50 d./min). Nei vienam pacientui po pirmos dozės nebuvo širdies susitraukimų dažnio mažesnio kaip 40 d./min. Didžiausias vidutinis širdies susitraukimų dažnio sumažėjimas stebėtas 2-ąją ir 3-iąją valandomis po dozės. 1-ąją parą vidutinis (SN) PR intervalo pokytis nuo vertės prieš dozę iki 4 valandų po dozės vartojant etrasimodą buvo 5,5 ms (18,84). 5,1 % tiriamųjų EKG registruotas PR intervalo pailgėjimas > 200 ms ir 1,8 % tiriamųjų registruotas aukštesnio laipsnio pailgėjimas (> 230 ms).

Limfocitų ir neutrofilų skaičiaus kraujyje sumažėjimas

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu vidutinis limfocitų skaičius 2-ąją savaitę sumažėjo iki maždaug 50 % nuo pradinio vertinimo (apytikslis vidutinis limfocitų skaičius kraujyje $0,9 \times 10^9/l$), kas atitinka veikimo mechanizmą, o sumažėjęs limfocitų skaičius išliko etrasimodą vartojant vieną kartą per parą. Neutrofilų skaičiaus sumažėjimas stebėtas kontroliuojamų etrasimodo klinikinių tyrimų metu, vidutinis neutrofilų skaičius paprastai buvo normalus gydymo etrasimodu metu. Sumažėjęs neutrofilų skaičius išliko gydymo etrasimodu metu ir atsistatė nutraukus gydymą.

Periferiniame kraujyje sumažėjo B ląstelių [CD19⁺] ir T ląstelių [CD3⁺], T ląstelių pagalbininkių [CD3⁺CD4⁺] ir T citotoksinių ląstelių [CD3⁺CD8⁺] poabčiai, bet ne natūralių ląstelių žudikių ir monocitų. T ląstelių pagalbininkės buvo jautresnės etrasimodo poveikiui nei T citotoksinių ląstelių.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos / farmakodinamikos modeliu, per 1–2 savaites po gydymo sustabdymo 90 % pacientų absoliutūs limfocitų skaičius periferiniame kraujyje atsistatė iki normos.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Etrasimodo veiksmingumas įvertintas 2 atsitiktinių imčių, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais klinikiniais tyrimais (ELEVATE UC 52 ir ELEVATE UC 12), kuriuose dalyvavo 16–80 metų pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu opinio kolitu.

Abiejuose tyrimuose dalyvavo pacientai, kurie netinkamai reagavo, nustojo reaguoti į taikomą gydymą arba netoleravo vieno ar kelių iš šių gydymo galimybių: geriamųjų aminosalicilatų, kortikosteroidų, tiopurinų, Jano kinazės (JAK) inhibitorių arba biologinių vaistinių preparatų (pvz., TNF blokatorių, antiintegrino, anti-IL12/23). Į tyrimą įtraukti pacientai sirgo endoskopiškai ir histologiškai patvirtintu opinio kolitu, kai liga apėmė ≥ 10 cm nuo išangės ribos. Tyrime taip pat dalyvavo izoliuotu proktitu sergantys pacientai, jeigu jie atitiko visus kitus įtraukimo kriterijus.

Į tyrimą įtrauktų pacientų modifikuotas Mayo [Mayo] indeksas (angl. mMS) buvo 4–9, endoskopinis indeksas (EPI) ≥ 2 , o kraujavimo iš tiesiosios žarnos (KiTŽ) poindeksis ≥ 1 . Pirmasis vertinimas pagrįstas populiacija, kurios mMS buvo nuo 5 iki 9. Į abu tyrimus įtrauktų pacientų vidutinis amžius buvo 40 metų, 3 (0,4 %) pacientai buvo jaunesni kaip 18 metų ir 45 (6 %) pacientai – 65 metų arba vyresni; 57 % buvo vyrai, 82 % – baltodžiai, o 13 % – azijiečiai.

Šių tyrimų pacientams galėjo būti kartu taikoma ši opinio kolito terapija: stabilios kasdienės geriamųjų aminosalicilatų ir (arba) geriamųjų kortikosteroidų (≤ 20 mg prednizono, ≤ 9 mg budezonido arba lygiavertio steroido) dozės. Kartu taikyti gydymo imunomodulatoriais, biologinių terapijų, į tiesiąją žarną vartojamos 5-ASR arba į tiesiąją žarną vartojamų kortikosteroidų neleista.

ELEVATE UC 52

ELEVATE UC 52 buvo nuoseklaus gydymo tyrimas, kuriame dalyvavo 433 pacientai, atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 paskirti vartoti 2 mg etrasimodo arba placebo, skiriamus per burną vieną kartą per parą. Viso tyrimo metu pacientams nuosekliai taikytas paskirtas gydymas.

Pradinio vertinimo metu įtrauktų į tyrimą pacientų mMS mediana buvo 7; 8 % įtrauktų pacientų sirgo izoliuotu proktitu. Iš viso 30 % pacientų anksčiau buvo vartoję biologinių vaistinių preparatų / JAK inhibitorių; iš viso 14 % pacientų buvo vartoję >1 biologinį vaistinį preparatą / JAK inhibitorių, o 11 % anksčiau vartojo antiintegrinų. Pradinio vertinimo metu 77 % pacientų

vartojo geriamųjų aminosalicilatų, o 31 % pacientų – geriamųjų kortikosteroidų.

Papildomos pirminės vertinamosios baigtys buvo pacientų, pasiekusių klinikinę remisiją 12-ąją ir 52-ąją savaitėmis, proporcinė dalis, kai klinikinė remisija apibrėžta kaip tuštinimosi dažnio (TD) poindeksis 0 (arba 1, jeigu jis ≥ 1 balu sumažėjęs, palyginti su pradiniu vertinimu), KiTŽ poindeksis 0, o endoskopinis indeksas (EpI) ≤ 1 (neįtraukiant trapumo). Antrinės vertinamosios baigtys apėmė pacientų, pasiekusių endoskopinį pagerėjimą, simptominę remisiją, gleivinės gijimą, klinikinį atsaką, klinikinę remisiją nevartojant kortikosteroidų ir ilgalaikę klinikinę remisiją, proporcinę dalį. Pirminė analizė atlikta 12-ąją ir 52-ąją savaitėmis su pacientų, sergančių vidutinio sunkumo arba sunkia aktyvia liga, įvertinta 5–9 balais pagal mMS, duomenimis (žr. 2 lentelę).

Iš 433 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų, 91,7 % etrasimodo grupės pacientų ir 86,1 % placebo grupės pacientų baigė 12 savačių gydymo kursą. Pradedant nuo 12-osios savaitės pacientai, kurių būklė nuo pradinio vertinimo nepagerėjo arba atitiko ligos pablogėjimo kriterijus, tyrėjo nuožiūra galėjo nutraukti dalyvavimą tyrime arba tęsti gydymą atvirajame tęstiniame tyrime. Šiame nuoseklaus gydymo tyrime 55,7 % etrasimodo grupės pacientų ir 31,9 % placebo grupės pacientų baigė 52 savačių gydymo kursą.

Palyginti su placebo, reikšmingai didesnei etrasimodą vartojusių pacientų proporcingai daliai nustatyta klinikinė remisija, endoskopinis pagerėjimas, simptominė remisija ir gleivinės gijimas 12-ąją ir 52-ąją savaitėmis bei klinikinė remisija nevartojant kortikosteroidų ir ilgalaikę klinikinę remisiją 52-ąją savaitę (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Pacientų, atitinkančių veiksmingumo vertinamosios baigties kriterijus 12-ąją ir 52-ąją savaitėmis, proporcinė dalis tyrime ELEVATE UC 52

	Placebas N = 135		Etrasimodas, 2 mg N = 274		Gydymo skirtumas (95 % PI) ^a
	n	%	n	%	
12-osios savaitės vertinamosios baigtys					
Klinikinė remisija ^b	10	7 %	74	27 %	20 % (13 %, 27 %) ^l
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	9/93	10 %	60/194	31 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	1/42	2 %	14/80	18 %	
Endoskopinis pagerėjimas ^c	19	14 %	96	35 %	21 % (13 %, 29 %) ^l
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	17/93	18 %	76/194	39 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	2/42	5 %	20/80	25 %	
Simptominė remisija ^d	29	22 %	126	46 %	25 % (15 %, 34 %) ^l
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	22/93	24 %	101/194	52 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	7/42	17 %	25/80	31 %	
Gleivinės gijimas ^e	6	4 %	58	21 %	17 % (11 %, 23 %) ^l

	Placebas N = 135		Etrasimodas, 2 mg N = 274		Gydymo skirtumas (95 % PI) ^a
	n	%	n	%	
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	6/93	7 %	47/194	24 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	0/42	0 %	11/80	14 %	
Klinikinis atsakas^f	46	34 %	171	62 %	28 % (19 %, 38 %)^l
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	35/93	38 %	132/194	68 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	11/42	26 %	39/80	49 %	
52-osios savaitės vertinamosios baigtys					
Klinikinė remisija^b	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %, 32 %)^l
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	7/93	8 %	71/194	37 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	2/42	5 %	17/80	21 %	
Endoskopinis pagerėjimas^c	14	10 %	102	37 %	27 % (19 %, 34 %)^l
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	12/93	13 %	78/194	40 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	2/42	5 %	24/80	30 %	
Simptominė remisija^d	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %, 34 %)^l
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	19/93	20 %	97/194	50 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	6/42	14 %	22/80	28 %	
Gleivinės gijimas^e	11	8 %	73	27 %	18 % (11 %, 25 %)^l
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	10/93	11 %	55/194	28 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	1/42	2 %	18/80	23 %	
Klinikinis atsakas^f	31	23 %	132	48 %	25 % (16 %, 34 %)^l
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	25/93	27 %	103/194	53 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	6/42	14 %	29/80	36 %	
Ilgalaikė klinikinė remisija^g	3	2 %	49	18 %	16 % (11 %, 21 %)^l

	Placebas N = 135		Etrasimodas, 2 mg N = 274		Gydymo skirtumas (95 % PI) ^a
	n	%	n	%	
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	2/93	2 %	41/194	21 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	1/42	2 %	8/80	10 %	
Klinikinė remisija nevartojant kortikosteroidų^b	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %, 32 %)^l
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	7/93	8 %	71/194	37 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	2/42	5 %	17/80	21 %	
Klinikinė remisija nevartojant kortikosteroidų pacientams, pradinio vertinimo metu vartojusiems kortikosteroidų^c	3/40	8 %	27/87	31 %	23 % (10 %, 36 %)^l
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	2/26	8 %	22/59	37 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	1/14	7 %	5/28	18 %	
Simptominė remisija nevartojant kortikosteroidų^d	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %, 34 %)^l
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	19/93	20 %	97/194	50 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	6/42	14 %	22/80	28 %	
Endoskopinis pagerėjimas nevartojant kortikosteroidų^e	14	10 %	101	37 %	26 % (19 %, 34 %)^l
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	12/93	13 %	78/194	40 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	2/42	5 %	23/80	29 %	

^a Gydymo skirtumas (koreguotas pagal ankstesnio gydymo biologiniu vaistiniu preparatu / JAK inhibitoriumi, kortikosteroido vartojimo pradinio vertinimo metu ir pradinio vertinimo mMS grupės stratifikavimo veiksniais).

^b Klinikinė remisija apibrėžta kaip TD poindeksis 0 (arba 1, jeigu jis ≥ 1 balu sumažėjęs, palyginti su pradinio vertinimu), KiTŽ poindeksis 0, o EI ≤ 1 (neįtraukiant trapumo).

^c Endoskopinis pagerėjimas apibrėžtas kaip EI ≤ 1 (neįtraukiant trapumo).

^d Simptominė remisija apibrėžta kaip TD poindeksis 0 (arba 1, jeigu jis ≥ 1 balu sumažėjęs, palyginti su pradinio vertinimu) ir KiTŽ poindeksis 0.

^e Gleivinės gijimas apibrėžtas kaip EI ≤ 1 (neįtraukiant trapumo) esant histologinei remisijai (Džibo [*Geboe*] indekso balas $< 2,0$, rodantis, kad epitelio kriptose ar jungiamajame sluoksnyje nėra neutrofilų, nepadidėjęs eozinofilų skaičius, nėra kriptų destruktijos, erozijų, išopėjimo arba grūdėto audinio).

^f Klinikinis atsakas apibūdintas kaip mMS sumažėjimas ≥ 2 balais ir ≥ 30 %, palyginti su pradinio vertinimu, ir KiTŽ poindeksio sumažėjimas ≥ 1 balu, palyginti su pradinio vertinimu, arba absoliutus KiTŽ poindeksis ≤ 1 .

^g Ilgalaikė klinikinė remisija apibrėžta kaip klinikinė remisija, nustatyta 12-ąją savaitę ir 52-ąją savaitę.

^h Klinikinė remisija nevartojant kortikosteroidų apibūdinta kaip klinikinė remisija 52-ąją savaitę nevartojant kortikosteroidų bent 12 savaitių iškart prieš 52-ąją savaitę.

¹ Klinikinė remisija nevartojant kortikosteroidų pacientams, pradinio vertinimo metu vartojusiems kortikosteroidų, apibūdinta kaip klinikinė remisija 52-ąją savaitę nevartojant kortikosteroidų bent 12 savaitių iškart prieš 52-ąją savaitę pacientų, pradinio vertinimo metu vartojusių kortikosteroidų, grupėje.

^j Simptominė remisija nevartojant kortikosteroidų apibrėžta kaip TD poindeksis 0 (arba 1, jeigu jis ≥ 1 balu sumažėjęs, palyginti su pradiniu vertinimu) ir KiTŽ poindeksis 0 bent 12 savaitių iškart prieš 52-ąją savaitę.

^k Endoskopinis pagerėjimas nevartojant kortikosteroidų apibūdintas kaip EI ≤ 1 (neįtraukiant trapumo) bent 12 savaitių iškart prieš 52-ąją savaitę.

¹ $p < 0,001$.

Pridėtinė mMS 4 analizė

Veiksmingumo rezultatai pacientams, kuriems nustatyti 4 balai pagal mMS (įskaitant EpI ≥ 2 ir KiTŽ poindeksį ≥ 1), atitiko pirminės analizės rezultatus.

Izoliuotas proktitas

Didesnė proporcinė dalis izoliuotu proktitu pradinio vertinimo metu sergančių pacientų, vartojusių etrasimodą, palyginti su placebo, patyrė klinikinę remisiją 12-ąją savaitę (46 %, plg. su 29 %) ir 52-ąją savaitę (42 %, plg. su 14 %).

Ankstyva simptomų palengvėjimo pradžia

2-ąją savaitę (per pirmąjį tyrimo vizitą) didesnė proporcinė dalis etrasimodą vartojusių pacientų pasiekė simptominę remisiją, palyginti su placebo (16 %, plg. su 11 %). 4-ąją savaitę didesnei proporcingai daliai etrasimodą vartojusių pacientų, palyginti su placebo, pasiekta visiška simptominė remisija (11 %, plg. su 4 %), apibrėžta kaip TD poindeksis 0 ir KiTŽ poindeksis 0.

Endoskopinis ir histologinis vertinimas

Endoskopinio gleivinės vaizdo sunormalėjimas (endoskopinė remisija) apibrėžtas kaip EI, lygus 0. Didesnė proporcinė dalis etrasimodą vartojusių pacientų, palyginti su placebo, pasiekė endoskopinę remisiją 12-ąją savaitę (15 %, plg. su 4 %), 52-ąją savaitę (26 %, plg. su 6 %) ir 12-ąją bei 52-ąją savaitėmis (11 %, plg. su 2 %).

Endoskopinę remisiją ir Džibo histologinį balą $< 2,0$ (rodantį, kad epitelio kriptose ar jungiamajame sluoksnyje nėra neutrofilų, nepadidėjęs eozinofilų skaičius, nėra kriptų destruktijos, erozijų, išopėjimo arba grūdėto audinio) pasiekė didesnė proporcinė dalis pacientų, vartojusių etrasimodą, palyginti su placebo, 12-ąją savaitę (11 %, plg. su 2 %) ir 52-ąją savaitę (18 %, plg. su 5 %).

Pilvo skausmas ir staigus poreikis tuštintis

12-ąją savaitę didesnė proporcinė dalis etrasimodą vartojusių pacientų, palyginti su placebo, nejuto pilvo skausmo (27 %, plg. su 13 %) ir staigus poreikis tuštintis (19 %, plg. su 7 %). 52-ąją savaitę didesnė proporcinė dalis etrasimodą vartojusių pacientų, palyginti su placebo, nejuto pilvo skausmo (22 %, plg. su 7 %) ir staigus poreikio tuštintis (19 %, plg. su 8 %).

Uždegiminės žarnų ligos klausimynas (UŽLK)

Etrasimodą vartojusiems pacientams nustatytas didesnis bendrojo rodiklio pagal UŽLK pagerėjimas nuo pradinio vertinimo, palyginti su placebo. 12-ąją savaitę bendrasis rodiklio pagal UŽLK pokytis nuo pradinio vertinimo vartojant etrasimodą, palyginti su placebo, buvo atitinkamai 42,8 ir 27,4, o 52-ąją savaitę bendrasis rodiklio pagal UŽLK pokytis nuo pradinio vertinimo vartojant etrasimodą, palyginti su placebo, buvo atitinkamai 55,8 ir 38,1.

ELEVATE UC 12

ELEVATE UC 12 tyrimo metu 354 pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 paskirti vartoti 2 mg etrasimodo arba placebo, skiriamus per burną vieną kartą per parą.

Pradinio vertinimo metu į tyrimą įtrauktiems pacientams nustatyto mMS rodiklio mediana buvo 7; 5,6 % pacientų mMS rodiklis buvo 4; 67 % mMS rodiklis buvo nuo 5 iki 7 (vidutinio stiprumo aktyvi liga), o 27,4 % – mMS rodiklis > 7 (sunki aktyvi liga). 8 % įtrauktų pacientų sirgo izoliuotu proktitu. Iš viso 33 % pacientų anksčiau buvo vartoję biologinių vaistinių preparatų / JAK inhibitorių; iš viso

18 % pacientų buvo vartoję >1 biologinį vaistinį preparatą / JAK inhibitorių, o 12 % anksčiau vartojo antiintegrinų. Pradinio vertinimo metu 83 % pacientų vartojo geriamųjų aminosalicilatų, o 28 % pacientų – geriamųjų kortikosteroidų.

Iš 354 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų, 89,5 % etrasimodo grupės pacientų ir 88,8 % placebo grupės pacientų baigė 12 savačių gydymo kursą.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, pasiekusių klinikinę remisiją 12-ąją savaitę, proporcinė dalis. Antrinės vertinamosios baigtys apėmė pacientų, pasiekusių endoskopinį pagerėjimą, simptominę remisiją, gleivinės gijimą ir klinikinį atsaką 12-ąją savaitę, proporcinę dalį. Pirminė analizė atlikta 12-ąją savaitę su pacientų, sergančių vidutinio sunkumo arba sunkia aktyvia liga, įvertinta 5–9 balais pagal mMS, duomenimis (žr. 3 lentelę).

12-ąją savaitę reikšmingai didesnei etrasimodą vartojusių pacientų proporcinei daliai nustatyta klinikinė remisija, endoskopinis pagerėjimas, simptominė remisija ir gleivinės gijimas, palyginti su placebo (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Pacientų, atitinkančių veiksmingumo vertinamosios baigties kriterijus 12-ąją savaitę, proporcinė dalis tyrime ELEVATE UC 12

Vertinamosios baigtys	Placebas N = 112		Etrasimodas, 2 mg N = 222		Gydymo skirtumas (95 % PI) ^a
	n	%	n	%	
Klinikinė remisija^b	17	15 %	55	25 %	10 % (1 %, 18 %)°
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	12/74	16 %	41/148	28 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	5/38	13 %	14/74	19 %	
Endoskopinis pagerėjimas^c	21	19 %	68	31 %	12 % (3 %, 21 %)°
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	14/74	19 %	51/148	35 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	7/38	18 %	17/74	23 %	
Simptominė remisija^d	33	30 %	104	47 %	17 % (7 %, 28 %)°
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	23/74	31 %	73/148	49 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	10/38	26 %	31/74	42 %	
Gleivinės gijimas^e	10	9 %	36	16 %	7 % (1 %, 14 %)°
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	8/74	11 %	28/148	19 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	2/38	5 %	8/74	11 %	
Klinikinis atsakas^f	46	41 %	138	62 %	21 % (10 %, 32 %)°
Anksčiau nevartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	32/74	43 %	97/148	66 %	
Anksčiau vartoję biologinių VP / JAK inhibitorių	14/38	37 %	41/74	55 %	

^a Gydomo skirtumas (koreguotas pagal ankstesnio gydymo biologiniu vaistiniu preparatu / JAK inhibitoriumi, kortikosteroido vartojimo pradinio vertinimo metu ir pradinio vertinimo mMS grupės stratifikavimo veiksniais).

^b Klinikinė remisija apibrėžta kaip TD poindeksis 0 (arba 1, jeigu jis ≥ 1 balu sumažėjęs, palyginti su pradiniu vertinimu), KiTŽ poindeksis 0, o EI ≤ 1 (neįtraukiant trapumo).

^c Endoskopinis pagerėjimas apibrėžtas kaip EI ≤ 1 (neįtraukiant trapumo).

^d Simptominė remisija apibrėžta kaip TD poindeksis 0 (arba 1, jeigu jis ≥ 1 balu sumažėjęs, palyginti su pradiniu vertinimu) ir KiTŽ poindeksis 0.

^e Gleivinės gijimas apibrėžtas kaip EI ≤ 1 (neįtraukiant trapumo) esant histologinei remisijai (Džibo [Geboe] indekso balas $< 2,0$, rodantis, kad epitelio kriptose ar jungiamajame sluoksnyje nėra neutrofilų, nepadidėjęs eozinofilų skaičius, nėra kriptų destruktijos, erozijų, išopėjimo arba grūdėto audinio).

^f Klinikinis atsakas apibūdintas kaip mMS sumažėjimas ≥ 2 balais ir ≥ 30 %, palyginti su pradiniu vertinimu, ir KiTŽ poindeksio sumažėjimas ≥ 1 balu, palyginti su pradiniu vertinimu, arba absoliutus KiTŽ poindeksis ≤ 1 .

^g $p < 0,05$.

^h $p < 0,001$.

Pridėtinė mMS 4 analizė

Veiksmingumo rezultatai pacientams, kuriems nustatyti 4 balai pagal mMS (įskaitant EpI ≥ 2 ir KiTŽ poindeksį ≥ 1), atitiko pirminės analizės rezultatus.

Izoliuotas proktitas

12-ąją savaitę didesnė proporcinė dalis izoliuotu proktitu pradinio vertinimo metu sergančių pacientų, vartojusių etrasimodą, palyginti su placebo, patyrė klinikinę remisiją (39 %, plg. su 8 %).

Ankstyva simptomų palengvėjimo pradžia

4-ąją savaitę didesnė proporcinė dalis etrasimodą vartojusių pacientų, palyginti su placebo, pasiekė simptominę remisiją (28 %, plg. su 16 %) ir visišką simptominę remisiją (12 %, plg. su 4 %), apibrėžtą kaip TD poindeksis 0 ir KiTŽ poindeksis 0.

Endoskopinis ir histologinis vertinimas

Endoskopinio gleivinės vaizdo sunormalėjimas (endoskopinė remisija) apibrėžtas kaip EI, lygus 0. 12-ąją savaitę didesnė proporcinė dalis pacientų, vartojusių etrasimodą, palyginti su placebo, patyrė endoskopinę remisiją (17 %, plg. su 8 %).

12-ąją savaitę endoskopinę remisiją ir Džibo histologinį balą $< 2,0$ (rodantį, kad epitelio kriptose ar jungiamajame sluoksnyje nėra neutrofilų, nepadidėjęs eozinofilų skaičius, nėra kriptų destruktijos, erozijų, išopėjimo arba grūdėto audinio) pasiekė didesnė proporcinė dalis pacientų, vartojusių etrasimodą, palyginti su placebo (10 %, plg. su 5 %).

Pilvo skausmas ir staigus poreikis tuštintis

12-ąją savaitę didesnė proporcinė dalis etrasimodą vartojusių pacientų, palyginti su placebo, nejuto pilvo skausmo (32 %, plg. su 18 %) ir staigus poreikis tuštintis (21 %, plg. su 12 %).

Uždegiminės žarnų ligos klausimynas (UŽLK)

Etrasimodą vartojusiems pacientams nustatytas didesnis bendrojo rodiklio pagal UŽLK pagerėjimas nuo pradinio vertinimo, palyginti su placebo. 12-ąją savaitę bendrasis rodiklio pagal UŽLK pokytis nuo pradinio vertinimo vartojant etrasimodą, palyginti su placebo, buvo atitinkamai 47,5 ir 30,2.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti etrasimodo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijų pogrupių duomenis opinio kolito gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po pavienės tirto dozių diapazono (0,1 mg – 5 mg) per burną suvartotos etrasimodo dozės C_{max} ir AUC didėjo maždaug proporcingai dozei. Po kartotinių 0,7 mg – 2 mg dozių vidutinės C_{max} ir AUC didėjo šiek tiek daugiau nei proporcingai dozei. Vartojant 2 mg vieną kartą per parą dozes, pusiausvriosios būsenos koncentracija plazmoje pasiekama per 7 paras, vidutinė C_{max} būna 113 ng/ml, o AUC_{tau} – 2163 h*ng/ml. Apskaičiuotasis pusiausvriosios būsenos etrasimodo kaupimosi santykis svyruoja nuo maždaug 2 iki 3 kartų. Etrasimodo farmakokinetika sveikiems tiriamiesiems ir opiniu kolitu sergantiems tiriamiesiems panaši.

Absorbcija

Laikas (T_{max}), kurio reikia maksimaliai koncentracijai (C_{max}) plazmoje pasiekti po greito atpalaidavimo farmacinių etrasimodo formų suvartojimo per burną, yra maždaug 4 valandos (diapazonas: 2–8 valandos). Atsižvelgiant į didelę skvarbą ir santykinai mažą intaktinio etrasimodo pašalinimą su išmatomis (11,2 % suvartotos radioaktyviai žymėtos dozės), etrasimodui būdinga ekstensyvi absorbcija.

Maisto įtaka

Vartojant su maistu gali nežymiai sulėtėti absorbcija (T_{max} mediana pailgėjo 2 valandomis). Etrasimodo ekspozicijos matams (C_{max} ir AUC) maistas poveikio neturi, todėl etrasimodą galima vartoti, neatsižvelgiant į valgymą.

Pasiskirstymas

Etrasimodas pasiskirsto kūno audiniuose, kai vidutinis per burną suvartotos dozės pasiskirstymo tūris (V_z/F) yra 66 l. Didelė dalis etrasimodo (97,9 %) susijungia su žmogaus plazmos baltymais, daugiausia albuminu, ir daugiausia pasiskirsto viso kraujo plazmos frakcijoje, kai pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,7.

Biotransformacija

Etrasimodą ekstensyviai metabolizuoja CYP2C8 (38 %), CYP2C9 (37 %) ir CYP3A4 (22 %) bei nedidele dalimi CYP2C19 ir CYP2J2. Didysis plazmoje cirkuliuojantis komponentas yra nepakitęs etrasimodas ir pagrindiniai metabolitai M3 bei M6. Etrasimodo poveikis sudaro didžiąją dalį (>90 %) S1P farmakologinių savybių. Etrasimodas ekstensyviai metabolizuojamas oksidavimo, dehidrogenavimo ir konjugavimo dalyvaujant UGT ir sulfotransferazėms būdais.

Etrasimodas nėra P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 arba OCT1/2 nešiklių substratas. Mažai tikėtina, kad vaistiniai preparatai, slopinantys šiuos nešiklius, turėtų poveikį etrasimodo farmakokinetikai.

Eliminacija

Vartojant per burną, tariamasis per burną suvartotos dozės pusiausvriosios būsenos klirensas (CL/F) buvo maždaug 1 l/h. Etrasimodo vidutinis plazmos pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 30 valandų.

Šalinimas

Etrasimodas pirmiausia šalinamas per kepenis, 82 % visos suvartotos radioaktyviai žymėtos dozės pašalinama su išmatomis, o 4,89 % – su šlapimu. Nepakitusio etrasimodo aptikta tik išmatose, bet nerasta šlapime.

Etrasimodo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

In vitro tyrimai rodo, kad vartojant rekomenduojamą 2 mg vieną kartą per parą dozę, etrasimodas neturėtų sukelti kliniškai svarbios sąveikos su CYP arba nešikliais per membranas.

Farmakokinetika ypatingų grupių pacientams

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia, nes tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija stipriai sutrikusi, ir tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija normali, nustatytos panašios C_{max} ir AUC vertės (žr. 4.2 skyrių). Grupėje, kurią sudarė tiriamieji su sunkiu inkstų sutrikimu, buvo 2 tiriamieji (be hemodializės), kurių $aGFR \leq 29$ ml/min, ir 6 tiriamieji su galutinės stadijos inkstų liga (angl. ESRD) gavę hemodializę iki etrasimodo paskyrimo. Hemodializės poveikis po etrasimodo paskyrimo nebuvo vertintas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Etrasimodo draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių). Vartojant tirtą pavienę 2 mg dozę, bendrieji etrasimodo AUC parametrai tiriamiesiems, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas, vidutinis ir sunkus, yra atitinkamai 13 %, 29 % ir 57 % aukštesni, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali.

Senyvi pacientai

Populiacijos farmakokinetikos analizės parodė, kad vyresnių kaip 65 metų pacientų amžius etrasimodo farmakokinetikai poveikio neturi ($n = 40$ (3,7 %) pacientų buvo ≥ 65 metų). Reikšmingų farmakokinetikos skirtumų senyviems pacientams, palyginti su jaunesniais pacientais, nenustatyta.

Kūno masė

Pacientams, sveriantiems ≥ 40 kg, sisteminė 2 mg etrasimodo ekspozicija dėl kūno masės skirtumų kliniškai akivaizdžiai nepasikeičia. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg, prognozuojama maždaug 1,5 karto didesnė ekspozicija (žr. 4.2 skyrių).

Lytis, rasė ir etninė kilmė

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad lytis, rasė arba etninė kilmė reikšmingo poveikio etrasimodo farmakokinetikai neturi.

Vaikų populiacija

Pagal populiacijos farmakokinetikos analizę prognozuojama, kad etrasimodo ekspozicija opiniu kolitu sergantiems suaugusiems ir vyresniems paaugliams (nuo 16 iki <18 metų) bus panaši.

Etrasimodo vartojimo duomenų vaikams ir jaunesniems kaip 16 metų paaugliams nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniai duomenys rodo, kad etrasimodas specifinio pavojaus žmonėms nekelia, išskyrus šią išimtį: 3 ir 9 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su šunimis, kuriems ekspozicija buvo ≥ 24 kartus didesnė už maksimalią ekspoziciją (pagal AUC) rekomenduojamą dozę vartojantiems žmonėms (RDŽ), stebėta pokyčių kairiojo skilvelio arterijose (vidurinio arterijų sienelių sluoksnio hipertrofija / hiperplazija). Šio radinio reikšmė žmonėms neaiški. Be to, ekspozicija gausiausiems žmonių metabolitams (M3 ir M6) buvo ištirta tik žiurkėse. Reikšmė žmonėms neaiški.

Vislumas ir toksinis poveikis reprodukcijai

Etrasimodas neturėjo poveikio žiurkių patinų ir patelių vislumui iki didžiausios tirtos dozės, nuo kurios patinams susidaro 467 kartus didesnė, o patelėms – 21 kartą didesnė ribinė ekspozicija nei sisteminė ekspozicija žmonėms, vartojantiems RDŽ.

Etrasimodą kasdien skiriant vaikingoms žiurkėms ir triušėms organogenezės laikotarpiu nustatyta embrionų po implantacijos žūtis ir atitinkamai mažas gyvybingų vaisių skaičius bei vaisių išorinių,

vidaus organų ir (arba) skeleto formavimosi ydų bei variantų nesant toksinio poveikio vaikingai patelei. Formavimosi ydų žiurkėms stebėta skiriant mažiausią tirtą dozę, nuo kurios vaikingoms patelėms AUC plazmoje buvo apie 5 kartus didesnė nei žmonėms, vartojantiems RDŽ. Ekspozicija skiriant nepageidaujamo poveikio nesukeliančią dozę (2 mg/kg per parą) triušėms buvo maždaug 0,8 karto didesnė nei žmonėms, vartojantiems 2 mg per parą RDŽ.

Žiurkėms per vaikingumo ir laktacijos laikotarpį kasdien sušeriant etrasimodo, F1 vados jaunikliams stebėtas vidutinio jauniklių svorio sumažėjimas, mažesnis jauniklių gyvybingumas ir sumažėjęs vislumas bei reprodukcinė geba (implantacijų sumažėjimas ir padidėjęs žūtis prieš implantaciją dažnis). Ekspozicija plazmoje (pagal AUC) vaikingoms patelėms, kurioms skirta mažiausia tirta dozė, atitiko (1,1 karto) susidarančią žmonėms, vartojantiems RDŽ. Etrasimodo aptikta F1 vados jauniklių plazmoje; tai rodo ekspoziciją per žindinės pieną.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Magnio stearatas (E470b)
Manitolis (E 421)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460i)
Karboksietilkrakmolo A natrio druska

Tabletės apvalkalas

Briliantinio mėlynojo FCF aliuminio dažalas (E133)
Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)
Tartrazino aliuminio dažalas (E102)
Makrogolis 4000 (E1521)
Polivinilo alkoholis (E1203)
Talkas (E553b)
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas, uždengtas polipropileno dangteliu su jame tiesiogiai integruotu džiovikliu. Pakuotės dydis – 30 plėvele dengtų tablečių.

Aliuminio lizdinės plokštelės juostelė, laminuota orientuoto poliamino (oPA) plėvele ir integruotu džioviklio sluoksniu (DTPE / MTPE), su aliuminio / MTPE nugarėle. Pakuotės dydis – 28 arba 98 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. vasario 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pradėdant skirti etrasimodą kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi suderinti su nacionaline kompetentingąja tarnyba mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Pagrindinis programos tikslas yra padidinti budrumą dėl svarbios identifikuotos ir galimos vaistinio preparato rizikos, ypač susijusios su geltonosios dėmės edema, simptomine bradikardija (įskaitant laidumo sutrikimus), pavojingomis oportunistinėmis infekcijomis, piktybinėmis ligomis, toksiniu poveikiu embrionui ir vaisiui, pavojinga kepenų pažeidimu ir neurologiniais UGES reiškiniais arba konvulsijomis.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje platinamas etrasimodas, visiems sveikatos priežiūros darbuotojams, galintiems išrašyti šį vaistinį preparatą, būtų įteiktas šis mokomasis paketas arba suteikta jo prieiga:

- Sveikatos priežiūros specialisto žymimasis sąrašas
- Paciento / prižiūrinčiojo asmens vadovas
- Nėštumui specifinė pacientės kortelė.

Sveikatos priežiūros specialisto žymimasis sąrašas

Sveikatos priežiūros specialisto žymimajame sąraše turi būti toliau nurodyti pagrindiniai duomenys:

Prieš pirmąją dozę

Testų ir patikrų, kurias reikia atlikti prieš pradėdant gydymą etrasimodu, sąrašai:

- Visiems pacientams reikia užrašyti elektrokardiogramą (EKG), kad būtų galima įvertinti esamas širdies veiklos anomalijas.
- Etrasimodą draudžiama vartoti pacientams:
 - per pastaruosius 6 mėnesius patyrusiems miokardo infarktą, nestabilios krūtinės anginos priepuolių, insultą, praeinančią smegenų išemijos priepuolį (PSIP), dekompensuotą širdies nepakankamumą su hospitalizacija arba kuriems nustatytas III / IV klasės stazinis širdies nepakankamumas pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association*, NYHA) klasifikaciją.
 - turėjusiems ar turintiems šias anamnezės: Mebico (*Möbitz*) II tipo antrojo arba trečiojo laipsnio atrioventrikulinė (AV) blokada, sinusinio mazgo silpnumo sindromas arba sinoatrialinė blokada, nebent pacientas turi veikiantį stimuliatorių.
- Pacientams, turintiems simptominę bradikardiją ir kitų širdies sutrikimų, reikia kreiptis dėl kardiologo konsultacijos, kad būtų nustatytas bendrasis naudos ir rizikos santykis bei tinkamiausia stebėjimo strategija.
- Reikia imtis atsargumo priemonių skiriant etrasimodą pacientams, vartojantiems širdies susitraukimų dažnį retinančių vaistų.
- Etrasimodo negalima vartoti aktyvia infekcine liga sergantiems pacientams arba pacientams, paskiepytiems gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis per paskutines 4 savaites.
- Reikia atlikti bendrą kraujo ląstelių tyrimą (BKT), įskaitant limfocitų skaičių.
 - Etrasimodo negalima vartoti pacientams, kurių absoliutus limfocitų skaičius yra $<0,2 \times 10^9/l$.
- Reikia atlikti transaminazių aktyvumo ir bilirubino koncentracijos tyrimą.
 - Etrasimodo negalima vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija stipriai sutrikusi.
- Vaisingos moterys turi turėti neigiamą nėštumo testą. Pacientės turi būti informuotos apie riziką vaisiui. Pateikite nėštumui specifinę pacientės kortelę visoms vaisingoms pacientėms.
 - Etrasimodą draudžiama vartoti nėštumo metu arba vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingo kontracepcijos metodo.
- Pacientams, turintiems cukrinio diabeto, uveito ir (arba) tinklainės pagrindinės / gretutinės ligos anamnezę, kyla didesnė geltonosios dėmės edemos rizika, todėl jiems prieš pradėdant gydymą rekomenduojama atlikti oftalmologinį patikrinimą.
 - Etrasimodą draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra geltonosios dėmės edema.

Stebėjimo priemonės gydymo metu ir po jo

- Po pirmosios dozės rekomenduojama stebėti pacientus, kurių ramybės būsenos širdies susitraukimų dažnis <50 d./min, kuriems nustatyta antrojo laipsnio [I tipo pagal Mebicą] AV blokada arba kurie turi miokardo infarkto arba širdies nepakankamumo anamnezę:
 - 4 valandų stebėjimas, ar nepasireiškia simptominės bradikardijos (įskaitant svaigulį) požymių ir simptomų, kas valandą atliekamas pulso ir kraujospūdžio matavimas. Prieš šį 4 valandų laikotarpį ir po jo rekomenduojama užrašyti EKG.
- Papildomai stebėti rekomenduojama pacientus, jei 4 valandų laikotarpio pabaigoje:
 - širdies susitraukimų dažnis <45 d./min;
 - širdies susitraukimų dažnio vertė yra mažiausia po dozės suvartojimo ir galima daryti prielaidą, kad didžiausias širdies susitraukimų dažnio kryptis dar nepasireiškė;
 - EKG rodo, kad vystosi nauja antrojo arba aukštesnio laipsnio AV blokada;
 - QTc intervalas ≥ 500 ms.
- Rekomendacija reguliariai matuoti kraujospūdį gydymo metu.
- Vėl pradėjus gydymą po 7 parų iš eilės ar ilgesnio nevartojimo, reikia apsvastyti, ar reikia pakartoti pradinio vertinimo EKG ir (arba) stebėti, atsižvelgiant į pirmojo vertinimo rezultatus, paciento duomenų pokytį ir gydymo nutraukimo trukmę.
- Gydymo metu rekomenduojama reguliariai įvertinti BKT.
- Gydymo nutraukimas, jeigu pacientui išsivysto pavojinga infekcija.
- Gydytojai turi būti budrūs, ar nepasireiškia klinikinių simptomų ir neatsiranda nepaaiškinamų neurologinių radinių, galinčių reikšti PDL. Įtarus PDL reikia sustabdyti gydymą etrasimodu, kol atlikus tinkamą diagnostinį vertinimą bus atmesta PDL galimybė.
- Reikia būti atsargiems skiriant etrasimodą pacientams kartu su priešvėžiniais, imunitetą moduluojančiais ar imunosupresiniais (įskaitant kortikosteroidus) vaistiniais preparatais, nes tokio gydymo metu gali padidėti papildomo poveikio imuninei sistemai rizika.
- Reikia vengti naudoti gyvąsias susilpnintas vakcinas bent 2 savaites po gydymo etrasimodu nutraukimo.
- Kepenų fermentų aktyvumą reikia stebėti 1-ąją, 3-iąją, 6-ąją, 9-ąją ir 12-ąją mėnesiais gydymo metu ir reguliariai paskui. Jeigu patvirtinama reikšminga kepenų pažeida, etrasimodo vartojimą reikia nutraukti.
- Vaisingoms moterims reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą pastojimui išvengti gydymo metu ir dar bent 14 parų po gydymo etrasimodu sustabdymo. Reikia reguliariai kartoti nėštumo testus. Moteriai pastojus gydymo metu, etrasimodo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.
- Pacientams, turintiems cukrinio diabeto, uveito ir / arba tinklainės pagrindinės / gretutinės ligos anamnezę, reikia **reguliariai** atlikti oftalmologinį patikrinimą. Oftalmologinį patikrinimą reikia atlikti, jeigu pacientui atsiranda regėjimo pakitimų.
- Pacientams, neturintiems geltonosios dėmės edemos rizikos veiksnių (tokių kaip diabetas, uveitas ir (arba) tinklainės liga), oftalmologinį akies dugno (įskaitant geltonąją dėmę) patikrinimą rekomenduojama atlikti praėjus 3–4 mėnesiams po gydymo etrasimodu pradžios (su etrasimodo vartojimu susiję atvejai pasireiškė per šį laikotarpį) ir bet kuriuo metu gydant, jeigu atsiranda regėjimo pakitimų.
- Tam kad išvengtų piktybinių odos darinių išsivystymo, pacientus reikia įspėti, kad vengtų saulės apšvitos be apsaugos. Pacientams negalima kartu taikyti fototerapijos UVB spinduliais arba psoraleno ir UVA fotochemoterapijos (PUVA).
- Pacientus reikia informuoti apie UGES simptomus. Jeigu pacientui išsivysto netikėtų neurologinių ar psichiatrinių simptomų / požymių arba bet kokių simptomų, galinčių reikšti padidėjusį vidukaulolinį spaudimą, arba stebimas spartesnis neurologinės būklės prastėjimas, reikia atlikti pilną fizinę ir neurologinę patikrą ir apsvastyti, ar reikia atlikti MRT. Įtarus UGES, gydymą etrasimodu reikia nutraukti.

Paciento / prižiūrintojo asmens vadovas

Paciento / prižiūrintojo asmens vadove turi būti pateikti toliau nurodyti pagrindiniai duomenys:

- Etrasimodo negali vartoti pacientai, turėję miokardo infarktą, nestabilios krūtinės anginos priepuolį, insultą, praeinančią smegenų išemijos priepuolį (PSIP), dekompensuotą širdies

nepakankamumą su hospitalizacija ar III / IV klasės pagal NYHA stazinę širdies nepakankamumą per pastaruosius 6 mėnesius, arba pacientai, turėję ar turintys šias anamnezės: Mebico (*Möbitz*) II tipo antrojo arba trečiojo laipsnio atrioventrikulinė (AV) blokada, sinusinio mazgo silpnumo sindromas arba sinoatrialinė blokada, nebent pacientas turi veikiantį stimuliatorių.

- Prieš pirmąją dozę pacientams reikia užrašyti pradinę EKG.
- Pacientams, turintiems tam tikrų širdies sutrikimų, širdies susitraukimų dažnis turi būti stebimas 4 valandas po pirmosios etrasimodo dozės dėl simptominės bradikardijos (įskaitant svaigulį) požymių ir simptomų, taip pat kas valandą matuojamas pulsas bei kraujospūdis. Taip pat prieš šį 4 valandų laikotarpį ir po jo reikia užrašyti šių pacientų EKG.
- Pacientai turi informuoti vaistą paskyrusį gydytoją, jei gydymas etrasimodu nutraukiamas 7 ar daugiau parų iš eilės, nes prieš vėl pradedant gydymą gali reikėti iš naujo ištirti širdį.
- Informacija, kad pradėjus vartoti etrasimodą reikia nedelsiant pranešti apie žemo širdies susitraukimų dažnio simptomus (tokius kaip svaigulys, galvos sukimasis, pykinimas ar stiprus širdies plakimas). Atsargumo priemonių reikia vartojant kartu su širdies susitraukimų dažnį retinančiais vaistais. Pacientai turi informuoti kiekvieną savo gydytoją, pas kurį konsultuojasi, apie etrasimodo vartojimą.
- Infekcijų požymių ir simptomų, kuriuos turi stebėti pacientas gydymo metu ir po jo, aprašymas, kad jų atsiradus pacientas galėtų kreiptis į savo gydytoją.
- Pavojingos kepenų pažeidimo požymių ir simptomų, apie kuriuos pacientas turi žinoti, aprašymas, įskaitant nepaaiškinamą pykinimą, vėmimą, pilvo skausmą, nuovargį, anoreksiją ar geltą ir (arba) patamsėjusį šlapimą.
- Informacija, kad etrasimodą draudžiama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingo kontracepcijos metodo.
 - Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 14 parų po gydymo nutraukimo.
 - Prieš pradedant gydymą etrasimodu, vaisingos moterys turi turėti neigiamą nėštumo testą. Pacientės turi nedelsdamos pasakyti gydytojui, jeigu pastoja etrasimodo vartojimo metu. Nėštumo testus reikia kartoti reguliariai.
- Geltonosios dėmės edemos rizikos veiksnių ir požymių ar simptomų aprašymas ir poreikis atsiradus simptomų kreiptis į gydytoją.
- Informacija, kad reikia pranešti gydytojui pastebėjus įtartinų odos pažeidimų ir ribotą buvimą saulėje ir ultravioletinėje (UV) šviesoje dėvint tinkamus apsauginius drabužius ir reguliariai tepantis priemonėmis su saulės filtrais (turinčiais aukštą saulės apsaugos faktorių).
- UGES ir PDL požymių ir simptomų, kuriuos turi stebėti pacientas, aprašymas, įskaitant stipraus galvos skausmo atsiradimą, sumišimo pojūtį, traukulius arba regėjimo praradimą.

Nėštumui specifinė pacientės kortelė

Nėštumui specifinėje pacientės kortelėje (skirtoje vaisingoms moterims) turi būti toliau išvardyta pagrindinė informacija:

- Dėl galimo toksinio poveikio embrionui, etrasimodą draudžiama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo.
- Vaisingos moterys turi pateikti neigiamą nėštumo testą prieš pradedant gydymą ir naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir dar bent 14 parų po gydymo nutraukimo.
- Nėštumo testus reikia kartoti reguliariai.
- Moteriai pastojus gydymo metu, etrasimodo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir atlikti tolesnes patikras.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Velsipity 2 mg plėvele dengtos tabletės
etrasimodum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra etrasimodo arginino, atitinkančio 2 mg etrasimodo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra tartrazino.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Velsipity 2 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Velsipity 2 mg plėvele dengtos tabletės
etrasimodum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra etrasimodo arginino, atitinkančio 2 mg etrasimodo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra tartrazino.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1790/003 (30 tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Velsipity 2 mg plėvele dengtos tabletės
etrasimodum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Registruotojo logotipas

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Velsipity 2 mg plėvele dengtos tabletės

etrasimodas
(etrasimodum)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Kartu su šiuo lapeliu gydytojas Jums duos paciento kortelę – joje pateikiama svarbi saugumo informacija, kurią turite žinoti. Laikykite šią paciento kortelę su savimi.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Velsipity ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Velsipity
3. Kaip vartoti Velsipity
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Velsipity
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Velsipity ir kam jis vartojamas

Velsipity sudėtyje yra veikliosios medžiagos etrasimodo, kuris priklauso vaistų, vadinamų sfingozin-1-fosfato receptorių modulatoriais, grupei.

Velsipity skirtas suaugusiems ir 16 metų bei vyresniems paaugliams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu opinio kolitu, gydyti. Opinis kolitas – tai uždegiminė storosios žarnos liga. Jeigu sergate opinio kolitu, pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jeigu į gydymą tinkamai nereaguosite arba negalėsite vartoti tų vaistų, ligos požymiams ir simptomams palengvinti Jums gali skirti Velsipity.

Veiklioji Velsipity medžiaga etrasimodas blokuoja limfocitų (tam tikro tipo baltųjų kraujo kūnelių) patekimą iš limfmazgių (kūno imuninės sistemos dalis, kurioje kaupiasi limfocitai) į kraują. Šie limfocitai dalyvauja sukeliant uždegimą, siejamą su opinio kolito vystymusi. Sumažindamas limfocitų, cirkuliuojančių kraujyje aplink storąją žarną, skaičių, etrasimodas padeda sumažinti žarnyno uždegimą ir su liga susijusius simptomus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Velsipity

Velsipity vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija etrasimodui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu jus gydantis gydytojas yra sakęs, kad Jūsų imuninė sistema stipriai nusilpusi;

- jeigu per pastaruosius 6 mėnesius esate patyrę širdies smūgį (miokardo infarktą), nestabilios krūtinės anginos priepuolį (krūtinės srities skausmą, sukeltą kraujo tiekimo į širdį sutrikimo, ir pasireiškiantį ilsintis arba nesant akivaizdžios priežasties), insultą, praeinantį smegenų išemijos priepuolį (PSIP, dar vadinamą „mini insultu“) ar tam tikrų tipų sunkų širdies nepakankamumą;
- jeigu turite tam tikro tipo aritmiją (širdies plakimo arba ritmo sutrikimų) – prieš pradėdant gydymą gydytojas patikrins Jūsų širdį;
- jeigu sergate sunkia aktyvia infekcija ar aktyvia lėtine infekcija, pvz., hepatitu (kepenų uždegimu) arba tuberkulioze;
- jeigu sergate vėžiu;
- turite sunkių kepenų sutrikimų;
- jeigu esate vaisinga moteris ir nenaudojate veiksmingo kontracepcijos metodo.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Velsipity, jeigu

- Jūsų širdies susitraukimų dažnis mažas arba vartojate ar neseniai vartojote vaistų, mažinančių širdies susitraukimų dažnį (pvz., beta blokatorių ar kalcio kanalų blokatorių);
- esate patyrę insultą arba sirgote kitomis galvos smegenų kraujagysles veikiančiomis ligomis;
- turite kepenų sutrikimų;
- sergate infekcine liga;
- nustatytas sumažėjęs limfocitų (tam tikro tipo baltųjų kraujo kūnelių) skaičius;
- neseniai buvote skiepyti arba planuojate skiepytis;
- esate turėję regos sutrikimų arba kitų simptomų, sukeliamų skysčio sankaupų akių dugne;
- sergate akies uždegimu;
- sergate diabetu (ši liga gali sukelti akių sutrikimų);
- padidėjęs Jūsų kraujospūdis;
- sergate sunkia plaučių liga, pvz., plaučių fibroze (plaučių pažaida su audinių randėjimu ir storėjimu), astma arba lėtine obstrukcine plaučių liga (tam tikro tipo plaučių liga, kuria sergant nuolat pažeidžiami plaučių audiniai).

Sulėtėjęs ir nereguliarus širdies ritmas

Prieš Jums pradėdant vartoti Velsipity, gydytojas patikrins Jūsų širdį užrašydamas elektrokardiogramą (EKG – tai tyrimas, rodantis širdies elektrinę veiklą). To reikia, nes gydymo pradžioje Velsipity gali laikinai sumažinti širdies susitraukimų dažnį ir sukelti kitų širdies ritmo sutrikimų. Jeigu taip atsitinka, galite jausti svaigulį arba nuovargį, galite sąmoningai jausti savo širdies plakimą arba gali nukristi kraujospūdis. Jeigu šie simptomai sunkūs, pasakykite gydytojui, nes Jums gali reikėti skubaus gydymo. Jeigu vėl pradėsite gydymą po 7 arba daugiau dienų iš eilės gydymo pertraukos, gydytojas gali iš naujo patikrinti širdį užrašydamas EKG.

Jeigu turite tam tikrų širdies sutrikimų, gydytojas taip pat Jus stebės bent pirmąsias 4 valandas po pirmosios dozės suvartojimo. Suvartojus pirmąją Velsipity dozę, gydytojas paprašys Jūsų likti ligoninėje ar klinikoje 4 valandas ir kas valandą matuos pulsą bei kraujospūdį. Prieš pirmąją Velsipity dozę ir praėjus 4 valandų stebėjimo laikotarpiui Jums reikės užrašyti EKG. Jeigu po 4 valandų laikotarpio širdies susitraukimų dažnis bus labai mažas ar mažėjantis arba nustačius patologijų EKG, Jus gali reikėti stebėti ilgiau, kol šie sutrikimai praeis.

Aukštas kraujospūdis

Kadangi Velsipity gali padidinti kraujospūdį, gydytojas gali reguliariai tikrinti Jūsų kraujospūdį.

Infekcijos

Velsipity mažina baltųjų kraujo kūnelių (ypač limfocitų) skaičių kraujyje. Baltieji kraujo kūneliai kovoja su infekcija. Kol vartojate Velsipity (ir dar maždaug iki 2 savaičių nutraukę vartojimą), galite labiau būti linkę susirgti infekcinėmis ligomis. Ir, jeigu jau sergate infekcine liga, ji gali pasunkėti. Pasakykite gydytojui, jeigu susirgote infekcine liga. Jeigu manote, kad susirgote infekcija, jeigu karščiuojate, jaučiatės, tarsi sirgtumėte gripu, sergate juostine pūsleline arba skauda galvą ir kartu sustingęs kaklas, padidėjo jautrumas šviesai, pykina, išbėrė ir (arba) pasireiškė sumišimas arba

traukulių priepuoliai (tai gali būti meningito ir (arba) encefalito, sukeltų grybelių arba pūslelinės viruso infekcijos, simptomai), nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes ši būklė gali būti rimta ir pavojinga gyvybei.

Vartojant vaistų, panašių į Velsipity, registruota progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejų. PDL – tai reta virusinė galvos smegenų infekcija, galinti sukelti sunkią negalią arba mirtį. PDL gali pasireikšti tokiais simptomais kaip regos sutrikimas, progresuojantis silpnumas, nerangumas, atminties praradimas ar sumišimas. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų, iškart pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti atlikti papildomus testus šiai būklei įvertinti ir nutraukti gydymą Velsipity, jei PDL bus patvirtinta.

Geltonosios dėmės edema

Velsipity gali sukelti regos sutrikimą, vadinamą geltonosios dėmės edema (tai geltonosios dėmės – tinklainės centrinės dalies akies dugne, patinimas). Geltonosios dėmės edemos išsivystymo rizika didesnė, jeigu sergate diabetu, uveitu (kraujagyslinio dangalo – sluoksnio, esančio po baltuoju akies dangalu, uždegimu) arba turite tam tikrų kitų akių sutrikimų. Jeigu turite bet kurį iš šių sutrikimų, gydytojas patikrins Jūsų regėjimą prieš Jums pradedant vartoti Velsipity ir reguliariai gydymo metu. Jeigu šių sutrikimų neturite, gydytojas patikrins Jūsų regėjimą praėjus 3–4 mėnesiams nuo gydymo pradžios. Jeigu vartojant Velsipity atsirado bet kokių regos pakitimų, pasakykite gydytojui.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėjote bet kurį iš šių simptomų:

- neryškų vaizdą ar šešėlius regos lauko viduryje;
- aklą tašką regos lauko viduryje;
- jautrumą šviesai;
- neįprastai spalvingą (spalvotų dėmių) matymą.

Vėžys

Velsipity silpnina imuninę sistemą, todėl padidėja rizika susirgti vėžiu, ypač odos vėžiu. Vartojant vaistų, panašių į Velsipity, registruota odos vėžio atvejų. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote bet kokių darinių ant odos (pvz., blizgių perlamutrinio atspalvio mazgelių), dėmių atvirų opų, negyjančių savaitėmis. Odos vėžio simptomai gali būti nenormalus odos audinio išvešėjimas arba pokyčiai (pvz., neįprasti apgamai) su spalvos, formos ar dydžio pokyčiais per laiką. Dėl kylančios odos vėžio rizikos turite riboti buvimą saulėje ir ultravioletinėje (UV) šviesoje dėvėdami tinkamus apsauginius drabužius ir reguliariai tepdamiesi priemonėmis su saulės filtrais (turinčiais aukštą saulės apsaugos faktorių).

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES) yra būklė, kai patinsta smegenys. UGES simptomai yra galvos skausmas, regėjimo pakitimai, sumažėjęs sąmoningumas, sumišimas ir traukulių priepuoliai. Jeigu patiriate bet kurį iš šių simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Skiepijimas

Jeigu turite skiepytis, iš pradžių pasitarkite su gydytoju. Gydymo Velsipity metu vakcinos gali neveikti taip gerai, kaip turėtų. Patartina atnaujinti skiepus iki pradedant gydymą. Vadinamosios gyvosios vakcinos gali sukelti infekciją, kurios turėtų padėti išvengti, todėl jomis skiepytis galima ne vėliau kaip 4 savaites prieš pradedant gydymą arba ne trumpiau kaip 2 savaites po gydymo Velsipity nutraukimo.

Kepenų funkcijos tyrimai

Velsipity gali turėti poveikį kepenų funkcijai. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia bet kuris iš šių simptomų: pagelsta oda arba akių baltymai, nenormaliai patamsėja šlapimas (tampa rudas), ima skaudėti dešinįjį pilvo šoną, jaučiate nuovargį, Jūsų apetitas mažesnis nei įprastai arba dėl nepaaiškinamos priežasties pykina ar vemiate.

Prieš pradedant gydymą, jo metu ir jį baigus gydytojas skirs kraujo tyrimus kepenų funkcijai stebėti.

Plaučių problemos

Velsipity gali turėti poveikį plaučių funkcijai. Pacientams, sergantiems sunkiomis plaučių ligomis, toks šalutinis poveikis labiau tikėtinas.

Kiti opinio kolito gydymo būdai

Gydytojas paprastai pataria nutraukti kitą opinio kolito gydymą, išskyrus kortikosteroidų (kaip kortizono) ir mesalazino vartojimą. Kai kurie vaistai opiniam kolitui gydyti gali būti naudojami kitoms būklėms. Pasakykite gydytojui apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate. Pakeitus ankstesnį gydymą, dėl papildomo imuniteto slopinamojo poveikio kurį laiką gali būti padidėjusi infekcijų rizika. Nevartokite jokių kitų imunitetą slopinančių vaistų, nebent taip nurodė gydytojas.

Vaisingos moterys

Vartojant Velsipity nėštumo metu galima pakenkti negimusiam kūdikiui. Prieš pradėdant gydymą Velsipity, gydytojas paaiškins kylančią riziką ir paprašys atlikti nėštumo testą, kad įsitikintų, jog nesate nėščia. Gydytojas duos Jums pacientės kortelę, kurioje paaiškinta, kodėl turite vengti pastoti, kai vartojate Velsipity. Joje taip pat paaiškinta, kaip galite išvengti nėštumo Velsipity vartojimo metu. Gydymo metu ir dar bent 14 dienų po gydymo nutraukimo turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. „Nėštumas, kontracepcija ir žindymo laikotarpis“ 2 skyriuje).

Jei bet kuri iš šių sąlygų tinka Jums, pasakykite gydytojui arba slaugytojui prieš pradėdama vartoti Velsipity.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems kaip 16 metų paaugliams šio vaisto duoti negalima, nes Velsipity šiai amžiaus grupei netirtas.

Kiti vaistai ir Velsipity

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. To reikia, nes Velsipity gali keisti tam tikrų vaistų veikimo pobūdį. Be to, kai kurie kiti vaistai gali keisti Velsipity veikimo pobūdį.

Ypač svarbu prieš pradėdant gydytis Velsipity pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate arba neseniai vartojote bet kurį iš šių vaistų:

- vaistus širdies susitraukimų dažniui ir kraujospūdžiui kontroliuoti (vaistus, vadinamus beta blokatoriais ir kalcio kanalų blokatoriais). Vartojant šiuos vaistus gali sustiprėti Velsipity poveikis nereguliariam širdies plakimui;
- vaistus širdies ritmui kontroliuoti (antiaritminius vaistus) arba širdies plakimui kontroliuoti;
- imuninę sistemą veikiančius vaistus. Vartojant šiuos vaistus su Velsipity gali nusilpti imuninė sistema;
- vakcinas (skiepus). Jeigu reikia skiepytis, pasitarkite su gydytoju. Negalima vartoti Velsipity mažiausiai 2 savaites iki skiepavimo. Negalima vartoti Velsipity mažiausiai 4 savaites po paskiepavimo gyvąja vakcina;
- flukonazolą (vaistą nuo grybelių) ir tam tikrus kitus vaistus, dėl kurių gali padidėti Velsipity koncentracija kraujyje ir taip pat Velsipity šalutinio poveikio rizika. Rekomenduojama nevartoti šių vaistų kartu vartojant Velsipity; gydytojas patars Jums šiuo klausimu;
- rifampiciną, enzalutamidą ir tam tikrus kitus vaistus, dėl kurių gali sumažėti Velsipity koncentracija kraujyje ir jo veiksmingumas. Rekomenduojama nevartoti šių vaistų kartu vartojant Velsipity; gydytojas patars Jums šiuo klausimu.

Velsipity gali nežymiai padidinti hormonų, atpalaiduojamų iš tam tikrų kontraceptinių tablečių, koncentraciją. Taip vis tiek būsite apsaugota nuo pastojimo, tačiau galimybė patirti šalutinį kontraceptinės tabletės poveikį gali būti didesnė. Jeigu pasireiškė bet koks šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, kontracepcija ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas ir kontracepcija

Nevartokite Velsipity, jeigu esate nėščia, mėginate pastoti arba esate pastoti galinti moteris ir nenaudojate veiksmingo kontracepcijos metodo. Vartojant Velsipity nėštumo metu kyla rizika pakenkti negimusiam kūdikiui. Jeigu esate pastoti galinti moteris, prieš pradedant gydymą Velsipity gydytojas Jus informuos apie kylančią riziką ir paprašys atlikti nėštumo testą, kad įsitikintų, jog nesate nėščia. Turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą vartodama Velsipity ir bent 14 dienų po vartojimo nutraukimo. Paklauskite savo gydytojo apie patikimus kontracepcijos metodus.

Gydytojas duos Jums pacientės kortelę, kurioje paaiškinta, kodėl turite vengti pastoti, kai vartojate Velsipity.

Jeigu pastojote Velsipity vartojimo metu, nedelsdama pasakykite gydytojui. Gydytojas greičiausiai sustabdys gydymą (žr. „Nustojus vartoti Velsipity“ 3 skyriuje) ir bus atliekamos priešgimdyminės patikros negimusio kūdikio sveikatai stebėti.

Žindymas

Vartojant Velsipity žindyti negalima. To reikia norint išvengti šalutinio poveikio kūdikiui, nes Velsipity gali patekti į gydomos moters pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad Velsipity gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia. Visgi pavartoję Velsipity galite jausti svaigulį. Tokiu atveju nevairuokite ar nevaldykite mechanizmų.

Velsipity sudėtyje yra tartrazino (E102)

Velsipity dažiklio sudėtyje yra tartrazino (E102), galinčio sukelti alerginių reakcijų.

Velsipity sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Velsipity

Velsipity pradėsite vartoti prižiūrint gydytojui, turinčiam opinio krito gydymo patirties. Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kaip vartoti

- Rekomenduojama Velsipity dozė yra viena 2 mg tabletė, vartojama vieną kartą per parą.
- Pirmąsias 3 dienas vartokite Velsipity su maistu. Paskui Velsipity kasdien galite vartoti su maistu arba be jo.
- Tabletę nurykite nesmulkindą, užsigerdami vandeniu. Prieš nurydami tabletės nedalykite, netraiškykite ir nekramtykite, nes dėl to gali pakisti vaisto kiekis, patenkantis į organizmą.

Ką daryti pavartojus per didelę Velsipity dozę?

Jeigu pavartojote daugiau Velsipity nei reikia, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Kartu pasiimkite vaisto pakuotę ir šį pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Velsipity

Jeigu pamiršote pavartoti Velsipity dozę, kitą dozę vartokite įprastu laiku. Nevartokite dvigubos dozės.

Nustojus vartoti Velsipity

Nenustokite vartoti Velsipity ir nekeiskite jo dozės nepasitarę su gydytoju. Jeigu gydytojas nusprendžia sustabdyti gydymą 7 ar daugiau dienų iš eilės, vėl pradėjus gydymą Velsipity, pirmąsias 3 dienas vaistą reikia vartoti su maistu. Paskui galite vartoti Velsipity su maistu arba be jo.

Jeigu pradėsite vėl vartoti Velsipity po gydymo nutraukimo 7 ar daugiau dienų iš eilės, vėl gali pasireikšti poveikis širdies susitraukimų dažniui, kuris buvo stebėtas pradėjus gydymą pirmą kartą, todėl Jus gali reikėti stebėti ligoninėje arba klinikoje. Nepradėkite vėl vartoti Velsipity po ilgesnės kaip 7 dienų pertraukos, iš pradžių nepasitarę su gydytoju.

Nutraukus vartojimą, Velsipity išlieka organizme iki 14 dienų. Baltųjų kraujo kūnelių skaičius (limfocitų skaičius) organizme gali išlikti sumažėjęs iki maždaug 2 savaičių ir šiuo laikotarpiu vis dar gali pasireikšti šiame lapelyje nurodytas šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu pastebite bet kurį iš toliau išvardytų šalutinio poveikio reiškinių, kuris gali tapti sunkiu:

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- bradikardija (lėtas širdies plakimas)
- hipertenzija (aukštas kraujospūdis)
- šlapimo takų infekcija (organų, kaupiančių ir išskiriančių šlapimą, infekcija)
- apatinių kvėpavimo takų infekcija (apatinių kvėpavimo takų ar plaučių infekcija)

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- atrioventrikulinė blokada (širdies ritmo sutrikimo tipas)
- geltonosios dėmės edema (geltonosios dėmės – centrinės tinklainės dalies akies dugne, patinimas)

Kitas šalutinis poveikis

Pastebėję bet kurį toliau nurodytą šalutinį poveikį, nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- limfocitopenija (limfocitų – tam tikros rūšies baltųjų kraujo kūnelių, kiekio sumažėjimas)

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- hipercholesterolemija (padidėjusi cholesterolio koncentracija kraujyje)
- galvos skausmas
- svaigulys
- kepenų fermentų suaktyvėjimas kraujo tyrimuose (tai gali rodyti kepenų veiklos sutrikimą)
- neutropenija (neutrofilų – tam tikros rūšies baltųjų kraujo kūnelių, kiekio sumažėjimas)
- regos sutrikimas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Velsipity

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

- Ant buteliuko, lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Pastebėjus pakuotės pažeidimų arba apgadinimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Velsipity sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra etrasimodas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra etrasimodo arginino, atitinkančio 2 mg etrasimodo.
- Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės šerdis

Magnio stearatas (E470b), manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė (E460i), karboksietilkrakmolo A natrio druska

Tabletės apvalkalas

Briliantinio mėlynojo FCF aliuminio dažalas (E133), indigokarmino aliuminio dažalas (E132), tartrazino aliuminio dažalas (E102), makrogolis 4000 (E1521), polivinilo alkoholis (E1203), talkas (E553b) ir titano dioksidas (E171)

Velsipity išvaizda ir kiekis pakuotėje

Velsipity 2 mg yra žalia apvali maždaug 6 mm skersmens plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra „ETR“, o kitoje – „2“.

Pakuočių dydžiai

- Buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių
- Lizdinės plokštelės su 28 plėvele dengtomis tabletėmis
- Lizdinės plokštelės su 98 plėvele dengtomis tabletėmis

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojai

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

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

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.