

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Velsipity 2 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur etrazimoda arginīnu, kas atbilst 2 mg etrazimoda (*etrasimodum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 0,0156 mg krāsvielas tartrazīna (E102).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Zaļa, apaļa, apvalkota tablete, kuras diametrs ir aptuveni 6 mm; vienā pusē iespiests uzraksts “ETR”, otrā pusē – uzraksts “2”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Velsipity ir paredzēts, lai ārstētu pacientus no 16 gadu vecuma ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlaino kolītu (ČK), kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija, atbildes reakcija ir zudusi, vai ir standarta terapijas vai bioloģiska līdzekļa nepanesība.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzsāk tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze čūlainā kolīta ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā etrazimoda deva ir 2 mg vienu reizi dienā.

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, parakstītā deva jālieto nākamajā ieplānotajā laikā; nākamo devu nedrīkst dubultot.

Ārstēšanas pārtraukšana

Ja ārstēšana tiek pārtraukta 7 vai vairāk secīgas dienas, ārstēšanu ieteicams atsākt, pirmās 3 devas lietojot kopā ar ēdienu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem pēc 65 gadu vecuma deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem (pēc 65 gadu vecuma) etrazimods jālieto piesardzīgi, jo pieejamie dati ir ierobežoti un šajā pacientu grupā iespējams paaugstināts nevēlamo blakusparādību risks.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Etrazimodu nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Etrazimoda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 16 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Ņemot vērā, ka pieejamie dati par pusaudžiem no 16 gadu vecuma ir ierobežoti, etrazimods jālieto piesardzīgi, īpaši, ja ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, jo iespējama pastiprināta iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Lai mazinātu iespējamo pārejošo sirdsdarbības palēnināšanos, kas saistīta ar ārstēšanas uzsākšanu, pirmās 3 dienas etrazimodu ieteicams lietot kopā ar ēdienu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc tam etrazimodu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tabletes ir jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, un tās nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt, jo šie lietošanas veidi klīniskajos pētījumos nav pētīti.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Imūndeficīta stāvoklis (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti, kuriem pēdējo 6 mēnešu laikā bijis miokarda infarkts, nestabila stenokardija, insults, tranzitora išēmiska lēkme (TIL), dekompensēta sirds mazspēja, kuras dēļ bijusi nepieciešama hospitalizācija, vai III/IV klases sirds mazspēja atbilstoši Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (*New York Heart Association – NYHA*) klasifikācijai.
- Pacienti, kuriem anamnēzē vai šobrīd ir Mobica (*Mobitz*) II tipa otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra (AV) blokāde, sinusa mezgla vājuma sindroms vai sinoatriāla blokāde, izņemot gadījumus, kad pacientam ir implantēts funkcionējošs elektrokardiostimulators.
- Smagas aktīvas infekcijas, aktīvas hroniskas infekcijas, piemēram, hepatīts vai tuberkuloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Aktīvi ļaundabīgi audzēji.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvus kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Bradīaritmija un kavēta atrioventrikulārā vadīšana

Etrazimoda terapijas uzsākšana

Pirms etrazimoda terapijas uzsākšanas visiem pacientiem ir jāreģistrē elektrokardiogramma (EKG), lai novērtētu esošās sirdsdarbības patoloģijas. Pacientiem ar noteiktiem esošiem traucējumiem ieteicama uzraudzība pēc pirmās devas lietošanas (skatīt tālāk). Atsākot terapiju pēc 7 secīgu dienu vai ilgāka

pārtraukuma, var apsvērt sākotnējā stāvokļa EKG atkārtošānu un/vai kontroli, atkarībā no pirmās novērtēšanas rezultātiem, pacienta stāvokli raksturojošo parametru izmaiņām un pārtraukuma ilguma.

Uzsākot etrazimoda lietošanu, īslaicīgi var palēnināties sirdsdarbības ātrums un aizkavēties impulsa pārvade AV mezglā (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Uzsākot etrazimoda lietošanu pacientiem, kuri saņem bēta blokatoru, jāievēro piesardzība, jo ir iespējama papildinoša ietekme uz sirdsdarbības ātruma samazināšanos. Līdzīgi piesardzība jāievēro, ja pacienti saņem kalcija kanālu blokatorus, zāles, kas pagarina QT intervālu, Ia un III klases antiaritmiskos līdzekļus (skatīt 4.5. apakšpunktu), jo šo vielu vienlaicīga lietošana ar etrazimodu var izraisīt iedarbības pastiprināšanos.

Pirms etrazimoda terapijas uzsākšanas var būt nepieciešams īslaicīgi pārtraukt bēta blokatoru lietošanu, atkarībā no sirdsdarbības ātruma miera stāvoklī pirms etrazimoda lietošanas uzsākšanas (skatīt arī apakšpunktu tālāk un 4.5. apakšpunktu). Ja terapijas pārtraukums tiek uzskatīts par nepieciešamu, terapiju ar bēta blokatoru var atsākt, kad sasniegts sākotnējā stāvokļa sirdsdarbības ātrums. Terapiju ar bēta blokatoru var uzsākt pacientiem, kuri saņem stabilas etrazimoda devas.

Kardiologa konsultācija, lai noteiktu kopējo ieguvuma un riska attiecību un piemērotāko kontroles stratēģiju, pirms etrazimoda lietošanas uzsākšanas nepieciešama pacientiem ar šādiem medicīniskajiem stāvokļiem:

- nozīmīgi pagarināts QT intervāls ($QTcF \geq 450$ ms vīriešiem, ≥ 470 ms sievietēm);
- aritmijas, kuru ārstēšanai nepieciešami Ia klases vai III klases antiaritmiskie līdzekļi;
- nestabila išēmiska sirds slimība, anamnēzē sirdsdarbības apstāšanās, cerebrovaskulāra slimība (vairāk nekā 6 mēnešus pirms terapijas uzsākšanas) vai nekontrolēta hipertensija;
- anamnēzē simptomātiska bradikardija, atkārtota kardiogēna sinkope vai smaga neārstēta miega apnoja.

Pirmās devas kontrole pacientiem ar noteiktiem sirdsdarbības traucējumiem

Tā kā, uzsākot etrazimoda lietošanu, pastāv pārejošs sirdsdarbības ātruma samazināšanās risks, 4 stundas pēc pirmās devas lietošanas ieteicams kontrolēt, vai nerodas simptomātiskas bradikardijas pazīmes un simptomi pacientiem, kuru sirdsdarbības ātrums miera stāvoklī ir < 50 sitieniem minūtē, kuriem ir otrās pakāpes [Mobitz I tips] AV blokāde vai kuriem anamnēzē ir miokarda infarkts vai sirds mazspēja (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Šajā 4 stundu periodā pacientiem vienu reizi stundā ir jāmēra pulss un asinsspiediens. Pirms šī 4 stundu perioda un tā beigās ieteicams reģistrēt EKG.

Papildu kontrole ieteicama pacientiem, ja 4 stundu perioda beigās:

- sirdsdarbības ātrums ir < 45 sitieniem minūtē;
- sirdsdarbības ātrumam ir zemākā vērtība pēc devas lietošanas, liecinot, ka maksimālā sirdsdarbības ātruma samazināšanās vēl nav sasniegta;
- EKG uzrāda jaunu otrās vai augstākas pakāpes AV blokādi;
- QTc intervāls ir ≥ 500 ms.

Šajos gadījumos jāuzsāk atbilstoša ārstēšana un jāturpina novērošana, līdz simptomi/atrade ir izzuduši. Ja nepieciešama medicīniska ārstēšana, kontrole jāturpina visu nakti, un pēc otrās etrazimoda devas lietošanas jāatkārto 4 stundu kontroles periods.

Infekcijas

Infekciju risks

Etrazimods izraisa limfocītu skaita samazināšanos perifērajās asinīs vidēji par 43 – 55% no sākotnējās vērtības 52 nedēļu laikā, jo notiek atgriezeniska limfocītu sekvestrācija limfoidos audos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ etrazimods var paaugstināt uzņēmību pret infekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms terapijas uzsākšanas jāpārskata pēdējās pilnās asins ainas rezultāti, tajā skaitā limfocītu skaits (t. i., analīzēm jābūt veiktām pēdējo 6 mēnešu laikā vai pēc iepriekšējās ČK terapijas pārtraukšanas).

Periodiska pilna asins ainas analīze ir ieteicama arī ārstēšanas laikā. Ja tiek apstiprināts, ka absolūtais limfocītu skaits ir $< 0,2 \times 10^9/l$, etrazimoda terapija ir jāpārtrauc līdz līmenis sasniedz $> 0,5 \times 10^9/l$, kad var apsvērt etrazimoda lietošanas atsākšanu (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Etrazimoda lietošanas uzsākšana pacientiem ar jebkādu aktīvu infekciju ir jāatliek, līdz infekcija ir izārstēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem jānorāda nekavējoties ziņot ārstam par infekcijas simptomiem. Terapijas laikā pacientiem ar infekcijas simptomiem ir jāizmanto efektīvas diagnostikas un ārstēšanas metodes.

Ja pacientam attīstās nopietna infekcija, jāapsver etrazimoda lietošanas pārtraukšana.

Atlikusī farmakodinamiskā iedarbība, piemēram, samazināts perifēro limfocītu skaits, var saglabāties līdz pat 2 nedēļas pēc etrazimoda lietošanas pārtraukšanas, tāpēc šajā periodā jāturpina novērot, vai nerodas infekcija (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

PML ir galvas smadzeņu oportūnistiska vīrusa infekcija, ko izraisa Džona Kaningema vīruss (*John Cunningham virus – JCV*), kas parasti rodas pacientiem ar novājinātu imunitāti un var izraisīt nāvi vai smagu invaliditāti. PML raksturīgie simptomi ir dažādi, tie progresē dažu dienu līdz nedēļu laikā un ietver progresējošu vājumu vienā ķermeņa pusē vai ekstremitāšu neveiklumu, redzes traucējumus un izmaiņas domāšanā, atmiņā un orientēšanās spējā, izraisot apjukumu un personības izmaiņas.

Par PML ir ziņots pacientiem ar multiplo sklerozi, kuri ārstēti ar sfingozīna-1-fosfāta (S1P) receptoru modulatoriem, un tā saistīta ar dažiem riska faktoriem (piemēram, pacienti ar imūnās sistēmas traucējumiem, terapiju ar vairākiem imūnsupresantiem). Ārstiem ir jāuzrauga, vai nerodas klīniskie simptomi vai neizskaidrojama neiroloģiska atrade, kas var liecināt par PML. Ja ir aizdomas par PML, ārstēšana ar etrazimodu ir jāpārtrauc līdz PML izslēgšanai ar atbilstošu diagnostisko izvērtējumu.

Ja PML tiek apstiprināta, ārstēšana ar etrazimodu ir pilnīgi jāpārtrauc.

Iepriekšēja un vienlaicīga ārstēšana ar pretaudzēju līdzekļiem, imūnmodulējošiem vai nekortikosteroīdu grupas imūnsupresīviem līdzekļiem

Klīniskajos pētījumos pacienti, kuri saņēma etrazimodu, nesaņēma pretaudzēju, imūnmodulējošos vai nekortikosteroīdu grupas imūnsupresīvos līdzekļus, kurus izmanto ČK ārstēšanai. Klīniskajos pētījumos bija atļauta vienlaicīga kortikosteroīdu lietošana, tomēr ilgtermiņa dati par etrazimoda un kortikosteroīdu vienlaicīgu lietošanu ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi ar pretaudzēju, imūnmodulējošiem vai imūnsupresīviem līdzekļiem (tajā skaitā kortikosteroīdiem), ir jāievēro piesardzība, jo šādas terapijas laikā pastāv risks, kas saistīts ar papildinošu ietekmi uz imūno sistēmu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pārejot no imūnsupresīvās terapijas uz etrazimodu, jāņem vērā iedarbības ilgums un darbības mehānisms, lai novērstu neparedzētu papildinošu ietekmi uz imūno sistēmu. Var būt jāievēro atbilstošs zāļu izvadīšanas periods.

Vakcinācija

Klīniskie dati par vakcīnu drošumu un efektivitāti pacientiem, kuri lieto etrazimodu, nav pieejami. Vakcinācija, kas veikta etrazimoda terapijas laikā, var būt mazāk efektīva. Ja nepieciešama imunizācija ar dzīvu novājinātu vakcīnu, tā jāievada vismaz 4 nedēļas pirms etrazimoda lietošanas uzsākšanas. Jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu izmantošanas etrazimoda lietošanas laikā un vismaz 2 nedēļas pēc terapijas beigām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pirms etrazimoda terapijas uzsākšanas ieteicams saņemt vajadzīgo vakcināciju saskaņā ar spēkā esošām imunizācijas vadlīnijām.

Aknu bojājums

Pacientiem, kuri saņem etrazimodu, var paaugstināties aminotransferāžu līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms etrazimoda terapijas uzsākšanas ir jābūt pieejamiem pēdējiem transamināžu un bilirubīna līmeņu rezultātiem (t. i., pēdējo 6 mēnešu laikā).

Ja klīnisko simptomu nav, aknu transamināžu un bilirubīna līmenis jākontrolē 1., 3., 6., 9. un 12. terapijas mēnesī un periodiski pēc tam.

Pacientiem, kuriem attīstās simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, piemēram, neizskaidrojama slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, anoreksija vai dzelte, un/vai tumšs urīns, jāpārbauda aknu enzīmu līmenis. Etrazimoda lietošana ir jāpārtrauc, ja tiek apstiprināts nozīmīgs aknu bojājums (piemēram, alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) un kopējais bilirubīna līmenis 2 reizes pārsniedz NAR).

Terapijas atsākšana ir atkarīga no tā, vai tiek noteikts cits aknu bojājuma iemesls un kādi ir ieguvumi pacientam, atsākot terapiju ar etrazimodu, salīdzinājumā ar aknu darbības traucējumu atkārtotās risku. Lai gan nav datu, kas apstiprinātu, ka pacientiem ar jau esošu aknu slimību, lietojot etrazimodu, ir paaugstinātu aknu darbības rādītāju risks, pacientiem ar nozīmīgu aknu slimību anamnēzē ir jāievēro piesardzība.

Paaugstināts asinsspiediens

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar etrazimodu, par hipertensiju tika ziņots biežāk nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Etrazimoda terapijas laikā ir jākontrolē asinsspiediens un atbilstoši jāārstē.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, etrazimods var kaitēt auglim (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Ņemot vērā risku auglim, etrazimoda lietošana ir kontrindicēta grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepciju (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietes reproduktīvā vecumā ir jāinformē par risku auglim, ir jābūt negatīvam grūtniecības testa rezultātam, un jālieto efektīva kontracepcija ārstēšanas laikā, kā arī vismaz 14 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Makulas tūska

S1P receptoru modulatori, tajā skaitā etrazimods, ir saistīti ar paaugstinātu makulas tūskas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visiem pacientiem ieteicams oftalmoloģiski izmeklēt acs dibenu, tajā skaitā makulu, uzsākot ārstēšanu un jebkurā brīdī, ja etrazimoda lietošanas laikā rodas jebkādas redzes izmaiņas.

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir cukura diabēts, uveīts vai tīklenes pamatslimība/blakusslimība, etrazimoda terapijas laikā ir paaugstināts makulas tūskas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem anamnēzē ir cukura diabēts, uveīts vai tīklenes slimība, ieteicama oftalmoloģiska izmeklēšana, uzsākot terapiju ar etrazimodu un atkārtoti terapijas laikā.

Pacienti ar redzamiem makulas tūskas simptomiem ir jāizmeklē, un, ja tā tiek apstiprināta, ārstēšana ar etrazimodu ir jāpārtrauc. Pieņemot lēmumu par etrazimoda lietošanas atsākšanu pēc simptomu izzušanas, jāņem vērā iespējamie ieguvumi un riski konkrētam pacientam.

Ļaundabīgi audzēji

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar S1P receptoru modulatoriem, ir ziņots par ļaundabīgu audzēju (tajā skaitā ļaundabīgu ādas audzēju) gadījumiem. Ja tiek novērots aizdomīgs ādas bojājums, tas nekavējoties jāizmeklē.

Tā kā pastāv ļaundabīgu ādas audzēju risks, pacienti, kuri tiek ārstēti ar etrazimodu, ir jābrīdina, ka viņi nedrīkst atrasties saulē bez aizsarglīdzekļiem. Šie pacienti nedrīkst vienlaicīgi saņemt fototerapiju ar UV-B starojumu vai PUVA fotoķīmijterapiju.

Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (PRES)

Pacientiem, kuri saņem S1P receptoru modulatorus, retos gadījumos ir ziņots par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu (*Posterior reversible encephalopathy syndrome* – PRES). Ja pacientam, kurš tiek ārstēts ar etrazimodu, rodas jebkādi neiroloģiski vai psihiatriski simptomi/pazīmes (piemēram, kognitīvi traucējumi, izmaiņas uzvedībā, kortikāli redzes traucējumi vai jebkādi citi neiroloģiski kortikāli simptomi/pazīmes), jebkādi simptomi/pazīmes, kas liecina par intrakraniālā spiediena paaugstināšanos, vai paātrināta neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās, ārstam nekavējoties jāieplāno pilnīga fizikāla un neiroloģiska izmeklēšana un jāapsver MRI. PRES simptomi parasti ir atgriezeniski, taču var progresēt līdz išēmiskam insultam vai asiņošanai galvas smadzenēs. Novēlota diagnozes noteikšana un ārstēšana var izraisīt paliekošas neiroloģiskas sekas. Ja ir aizdomas par PRES, ārstēšana ar etrazimodu ir jāpārtrauc.

Mijiedarbība ar citām zālēm, CYP2C9 polimorfisms

Etrazimodu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar terapeitiskajiem līdzekļiem vai līdzekļu kombināciju, kas ir vidēji spēcīgi vai spēcīgi divu vai vairāk norādīto CYP enzīmu inhibitori (CYP2C8, CYP2C9 un CYP3A4), jo pastāv pastiprinātas etrazimoda iedarbības risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Etrazimodu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar terapeitiskajiem līdzekļiem vai līdzekļu kombināciju, kas ir vidēji spēcīgi vai spēcīgi divu vai vairāk norādīto CYP enzīmu induktori (CYP2C8, CYP2C9 un CYP3A4), jo pastāv pazeminātas etrazimoda iedarbības risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Etrazimoda lietošana nav ieteicama pacientiem, par kuriem ir zināms vai ir aizdomas, ka viņi ir vāji CYP2C9 metabolizētāji (< 5% populācijas), un kuri lieto zāles, kas ir vidēji spēcīgi vai spēcīgi CYP2C8 un/vai CYP3A4 inhibitori, jo pastāv pastiprinātas etrazimoda iedarbības risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ietekme uz elpošanu

Pacientiem, kuri ārstēti ar S1P receptoru modulatoriem, tajā skaitā etrazimodu, novēroja samazinātu absolūto forsētās izelpas tilpumu 1 sekundē (FEV₁) un forsēto vitālo kapacitāti (FVC). Etrazimods jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu elpošanas sistēmas slimību (piemēram, plaušu fibrozi, astmu un hronisku obstruktīvu plaušu slimību).

Palīgvielas

Tartrazīns

Šīs zāles satur tartrazīnu (E102), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Nātrijs saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CYP2C8, CYP2C9 un CYP3A4 inhibitoru ietekme uz etrazimodu

Etrazimoda vienlaicīga lietošana ar flukonazolu (vidēji spēcīgs CYP2C9 un CYP3A4 inhibitors) līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pastiprināja etrazimoda iedarbību (AUC) par 84%. Etrazimodu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar terapeitisku līdzekli vai līdzekļu kombināciju, kas ir vidēji spēcīgi vai spēcīgi divu vai vairāk norādīto CYP enzīmu inhibitori (CYP2C8, CYP2C9 un CYP3A4) (piemēram, flukonazols), jo tie pastiprina etrazimoda iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP2C8, CYP2C9 un CYP3A4 induktoru ietekme uz etrazimodu

Etrazimoda vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu (spēcīgs CYP3A4, vidēji spēcīgs CYP2C8 un CYP2C9 induktors) pavājināja etrazimoda iedarbību (AUC) par 49%. Etrazimodu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar terapeitisku līdzekli vai līdzekļu kombināciju, kas ir vidēji spēcīgi vai spēcīgi divu vai vairāk norādīto CYP enzīmu induktori (CYP2C8, CYP2C9 un CYP3A4) (piemēram, rifampicīns, enzalutamīds), jo tie pavājina etrazimoda iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP2C9 polimorfisma ietekme

Tā kā pastāv pastiprinātas etrazimoda iedarbības risks, etrazimoda vienlaicīga lietošana nav ieteicama pacientiem, par kuriem ir zināms vai ir aizdomas, ka viņi ir vāji CYP2C9 metabolizētāji (< 5% populācijas), un kuri lieto zāles, kas ir vidēji spēcīgi vai spēcīgi CYP2C8 un/vai CYP3A4 inhibitori (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bēta blokatori un kalcija kanālu blokatori

Bēta blokatoru lietošanas uzsākšana stabilas etrazimoda terapijas gadījumā nav pētīta.

Etrazimoda un kalcija kanālu blokatoru vienlaicīgas lietošanas ietekme nav pētīta.

Pacientiem, kuri saņem zāles, kas palēnina sirdsdarbību vai atrioventrikulāro vadīšanu, ir ieteicama piesardzība, jo iespējama papildinoša ietekme uz sirdsdarbības ātruma palēnināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antiaritmiskie līdzekļi, zāles, kas pagarina QT intervālu, zāles, kas var palēnināt sirdsdarbību

Etrazimods nav pētīts pacientiem, kuri lieto zāles, kas pagarina QT intervālu.

Ia klases (piemēram, hinidīns, prokaīnamīds) un III klases (piemēram, amiodarons, sotalols) antiaritmiskie līdzekļi ir saistīti ar *torsades de pointes* gadījumiem pacientiem ar bradikardiju. Ja pacientiem, kuri lieto Ia klases vai III klases antiaritmiskos līdzekļus, tiek apsvērta etrazimoda lietošana, ir jākonsultējas ar kardiologu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ņemot vērā iespējamo papildinošo ietekmi uz sirdsdarbību, apsverot etrazimoda lietošanas uzsākšanu pacientiem, kuri lieto zāles, kas pagarina QT intervālu, ir jākonsultējas ar kardiologu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pretaudzēju, imūnmodulējošie vai nekortikosteroīdu grupas imūnsupresīvie līdzekļi

Etrazimods nav pētīts kombinācijā ar pretaudzēju, imūnmodulējošiem vai nekortikosteroīdu grupas imūnsupresīviem līdzekļiem. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība, jo šādas terapijas laikā un dažas nedēļas pēc terapijas beigām pastāv risks, kas saistīts ar papildinošu ietekmi uz imūno sistēmu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vakcinācija

Vakcinācija, kas veikta etrazimoda terapijas laikā un līdz 2 nedēļām pēc tās pārtraukšanas, var būt mazāk efektīva. Dzīvu novājinātu vakcīnu izmantošana var būt saistīta ar inficēšanās risku, tāpēc no tās ir jāizvairās etrazimoda terapijas laikā un vismaz 2 nedēļas pēc tās pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Lietojot vienlaicīgi ar etrazimodu, nenovēroja perorālo kontracepcijas līdzekļu, kuri satur 30 µg etinilestradiola un 150 µg levonorgestrela, klīniski nozīmīgas farmakokinētikas un farmakodinamikas atšķirības. Etrazimoda vienlaicīga lietošana ar perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, kas satur etinilestradiolu un levonorgestrelu, paaugstina etinilestradiola un levonorgestrela AUC vērtības attiecīgi par aptuveni 24% un 32%.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Velsipity ir kontrindicēts sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepciju (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tāpēc pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā ir jābūt negatīvam grūtniecības testa rezultātam, un pacientēm jāsniedz konsultācija par nopietnu risku auglim. Ņemot vērā laiku, kas nepieciešams etrazimoda eliminācijai no organisma pēc ārstēšanas pārtraukšanas, iespējama risks auglim var saglabāties, tāpēc sievietēm reproduktīvā vecumā etrazimoda terapijas laikā un vismaz 14 dienas pēc tās pārtraukšanas ir jālieto efektīva kontracepcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Specifiski pasākumi ir iekļauti arī Veselības aprūpes speciālista kontrolosarakstā. Šie pasākumi ir jāsteno pirms etrazimoda nozīmēšanas pacientēm un terapijas laikā.

Grūtniecība

Dati par etrazimoda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniskā pieredze ar citu sfingozīna-1-fosfāta receptoru modulatoru liecina par 2 reizes augstāku iedzimtu malformāciju risku, lietojot to grūtniecības laikā, salīdzinājumā ar rādītāju, kas novērots vispārējā populācijā. Pamatojoties uz pieredzi cilvēkiem, etrazimods var izraisīt iedzimtas anomālijas, ja to lieto grūtniecības pirmā trimestra laikā. Pieejamie ierobežotie dati par etrazimoda lietošanu cilvēkiem liecina arī par paaugstinātu grūtniecības patoloģiska iznākuma risku. Līdz ar to Velsipity ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Etrazimoda lietošana ir jāpārtrauc vismaz 14 dienas pirms grūtniecības plānošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja ārstēšanas laikā sievietei iestājas grūtniecība, etrazimoda lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Pacientei jāsniedz medicīniska konsultācija par kaitīgas ietekmes uz augli risku saistībā ar terapiju un jāveic atkārtoti izmeklējumi.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai etrazimods izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījums ar žurkām laktācijas laikā liecina par etrazimoda izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Etrazimodu nedrīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Etrazimoda ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Pētījumos ar dzīvniekiem nenovēroja nevēlamu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Etrazimods neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Tomēr pacientiem, kuriem pēc etrazimoda lietošanas parādās reibonis, jāatturas no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas, līdz reibonis izzūd (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ir limfopēnija (11%) un galvassāpes (7%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas ar etrazimodu ārstētiem pacientiem, ir uzskaitītas tālāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) un biežumam. Katrā OSK un sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas		Urīnceļu infekcija ^a , apakšējo elpceļu infekcija ^b	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Limfopēnija ^c	Neitropēnija	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hiperholesterinēmija ^d	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis	
Acu bojājumi		Redzes traucējumi	Makulas tūska
Sirds funkcijas traucējumi		Bradikardija ^e	Atrioventrikulārā blokāde ^f
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	

^a Urīnceļu infekcija ietver urīnceļu infekciju un cistītu.

^b Apakšējo elpceļu infekcija ietver bronhītu un pneimoniju.

^c Limfopēnija ietver limfopēniju, samazinātu limfocītu skaitu un samazinātu limfocītu procentuālo īpatsvaru.

^d Hiperholesterinēmija ietver hiperholesterinēmiju un paaugstinātu holesterīna līmeni asinīs.

^e Bradikardija ietver bradikardiju un sinusa bradikardiju. Skatīt tālāk "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

^f Atrioventrikulārā blokāde ietver Mobitz I tipa pirmo un otro pakāpi. Skatīt tālāk "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Bradikardija

ELEVATE UC 52 un ELEVATE UC 12 pētījumā par bradikardiju kā nevēlamu blakusparādību ārstēšanas uzsākšanas dienā tika ziņots 1,5% pacientu, kuri tika ārstēti ar etrazimodu. 2. dienā par bradikardiju kā nevēlamu blakusparādību tika ziņots 0,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar etrazimodu. Bradikardija biežāk tika reģistrēta EKG kontroles laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

ELEVATE UC 52 un ELEVATE UC 12 pētījumā ārstēšanas uzsākšanas dienā 0,6% pacientu, kuri tika ārstēti ar etrazimodu, tika ziņots par *Mobitz I* tipa pirmās un otrās pakāpes AV blokādi kā nevēlamu blakusparādību. AV blokādes gadījumi lielākoties bija pārejoši un asimptomātiski. PQ intervāla pagarināšanās biežāk tika reģistrēta EKG kontroles laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Infekcijas

ELEVATE UC 52 un ELEVATE UC 12 pētījumā infekciju kopējais rādītājs un nopietnu infekciju rādītājs pacientiem, kuri tika ārstēti ar etrazimodu, bija līdzīgs rādītājiem pacientiem, kuri saņēma placebo (attiecīgi 18,8%, salīdzinot ar 17,7%, un 0,6%, salīdzinot ar 1,9%). Etrazimods paaugstināja urīnceļu infekciju un apakšējo elpceļu infekciju risku (skatīt 1. tabulu).

Limfocītu un neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās asinīs

Etrazimods daļēji un atgriezeniski bloķē limfocītu spēju izklūt no limfoīdajiem orgāniem, samazinot limfocītu skaitu perifērajās asinīs (skatīt 5.1. apakšpunktu). ELEVATE UC 52 un ELEVATE UC 12 pētījumā limfocītu skaits mazāk par $0,2 \times 10^9/l$ bija 3,5% pacientu, kuri ārstēti ar etrazimodu. Šo gadījumu dēļ ārstēšana netika pārtraukta.

Etrazimods izraisīja atgriezenisku neitrofilo leikocītu skaita samazināšanos; ELEVATE UC 52 un ELEVATE UC 12 pētījumā neitrofilo leikocītu mazāk par $0,5 \times 10^9/l$, bija 0,2 % pacientu, kuri ārstēti ar etrazimodu. Šo gadījumu dēļ ārstēšana netika pārtraukta.

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis

ELEVATE UC 52 un ELEVATE UC 12 pētījumā ALAT līmeņa paaugstināšanās 5 reizes un 3 reizes virs NAR vai vairāk bija attiecīgi 0,9% un 4,0% pacientu, kuri ārstēti ar etrazimodu.

Lielākā daļa (75%) pacientu ar ALAT līmeni, kas 3 reizes pārsniedz NAR turpināja terapiju ar etrazimodu, ārstēšanas laikā vērtībām atgriežoties līmenī, kas mazāk nekā 3 reizes pārsniedz NAR.

Kopumā aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās dēļ terapija tika pārtraukta 0,4% pacientu, kuri ārstēti ar etrazimodu.

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis ietver paaugstinātu gamma glutamiltransferāzes līmeni, paaugstinātu alanīnaminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aspartāminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, aknu darbības traucējumus, aknu bojājumu, izmainītus aknu funkcionālo testu rādītājus un paaugstinātu transamināžu līmeni (skatīt 1. tabulu).

Paaugstināts asinsspiediens

ELEVATE UC 52 un ELEVATE UC 12 pētījumā pacientiem, kuri ārstēti ar etrazimodu, sistoliskais asinsspiediens vidēji paaugstinājās par aptuveni 1 – 4 mm Hg un diastoliskais asinsspiediens vidēji paaugstinājās par 1 – 2 mm Hg. Asinsspiediena paaugstināšanās pirmo reizi tika atklāta 2 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas laikā saglabājās norādītajā vidējā asinsspiediena paaugstināšanās diapazonā. Par hipertensiju kā nevēlamu blakusparādību ziņots 2,1% ar etrazimodu ārstēto pacientu. Visos gadījumos tā bija viegla vai vidēji smaga.

Makulas tūska

ELEVATE UC 52 un ELEVATE UC 12 pētījumā par makulas tūsku ziņots 0,4% pacientu, kuri ārstēti ar etrazimodu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pacienti, kuri pārdozējuši etrazimodu, jākontrolē bradikardijas pazīmes un simptomi, kas var ietvert kontroli nakts laikā. Regulāri jāmēra sirdsdarbības ātrums, asinsspiediens un jāreģistrē EKG. Etrazimodam nav pieejams specifisks antidots. Etrazimoda izraisītu sirdsdarbības palēnināšanos var novērst, parenterāli lietojot atropīnu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AE05.

Darbības mehānisms

Etrazimods ir sfingozīna-1-fosfāta (S1P) receptoru modulators, kas saistās ar S1P receptora 1., 4. un 5. apakštipu (S1P_{1,4,5}) un ir līdzsvarots G proteīna un bēta arrestīna agonists pie S1P₁. Etrazimodam ir neliela ietekme uz S1P₃, un tas neiedarbojas uz S1P₂. Etrazimods daļēji un atgriezeniski bloķē limfocītu spēju izkļūt no limfoīdajiem orgāniem, samazinot limfocītu skaitu perifērajās asinīs un tādējādi samazinot aktivēto limfocītu skaitu audos.

Nav zināms, kāds ir etrazimoda terapeitiskās iedarbības mehānisms ČK gadījumā, taču tas var būt saistīts ar limfocītu migrācijas samazināšanu uz iekaisuma vietām. Etrazimoda ierosinātā limfocītu skaita samazināšanās perifērajā asinsritē dažādi ietekmē leukocītu apakšpopulācijas; novērota lielāka to šūnu skaita samazināšanās, kas iesaistītas adaptīvās imūnās atbildes reakcijā, kurai ir zināma saistība ar ČK patoģenēzi. Etrazimodam ir nenozīmīga ietekme uz iedzimtās imūnās atbildes reakcijā iesaistītajām šūnām, kas veicina imūno uzraudzību.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirdsdarbības ātrums un ritms

Uzsākot terapiju, etrazimods var izraisīt pārejošu sirdsdarbības palēnināšanos un kavētu AV vadīšanu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). ELEVATE UC 52 un ELEVATE UC 12 pētījumā 1.dienā 33% pacientu ar ČK bija bradikardija (zemākā sirdsdarbības frekvence ir zemāka par 60 sitieniem minūtē pirmo 4 stundu laikā), vai 2,5% nozīmīga bradikardija (zemākā sirdsdarbības frekvence ir zemāka par 50 sitieniem minūtē). Nevienam pacientam pēc pirmās devas nebija sirdsdarbības frekvences <40 sitieniem minūtē. Lielākā vidējā sirdsdarbības ātruma samazināšanās tika novērota 2. vai 3. stundā pēc devas lietošanas. 1. dienā PQ intervāla vidējās (SN) izmaiņas no brīža pirms etrazimoda devas lietošanas līdz 4 stundām pēc devas lietošanas bija 5,5 ms (18,84). PQ intervāla pagarināšanos >200 ms EKG novēroja 5,1% pētījuma dalībnieku un lielāku (>230 ms) pagarināšanos novēroja 1,8% dalībnieku.

Limfocītu un neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās asinīs

Kontrolētos klīniskajos pētījumos vidējais limfocītu skaits 2 nedēļu laikā samazinājās par aptuveni 50% no sākotnējā stāvokļa (vidējais limfocītu skaits asinīs aptuveni $0,9 \times 10^9/l$) atbilstoši darbības mehānismam, un pazeminātais limfocītu skaits terapijas laikā saglabājās, lietojot etrazimodu vienu reizi dienā.

Etrazimoda kontrolētos klīniskos pētījumos novēroja neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos, vidējais neitrofilo leukocītu skaits etrazimoda terapijas laikā parasti bija normas robežās. Samazināts

neitrofilo leukocītu skaits saglabājās etrazimoda terapijas laikā un bija atgriezenisks pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Perifēro asiņu B šūnu [CD19⁺] un T šūnu [CD3⁺], T līdzētājšūnu [CD3⁺CD4⁺] un T citotoksisko šūnu [CD3⁺CD8⁺] subpopulāciju skaits bija samazināts, savukārt dabisko galētājšūnu un monocītu skaits nesamazinājās. T līdzētājšūnas bija jutīgākas pret etrazimoda iedarbību nekā T citotoksiskās šūnas.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas/farmakodinamikas modeli, absolūtais limfocītu skaits perifērajās asinīs 90% pacientu atgriezās normas robežās 1 – 2 nedēļu laikā pēc terapijas pārtraukšanas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Etrazimoda efektivitāte tika vērtēta 2 randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos (ELEVATE UC 52 un ELEVATE UC 12) pacientiem vecumā no 16 līdz 80 gadiem, kuriem bija vidēji smags un smags aktīvs čūlainais kolīts.

Abos pētījumos tika iekļauti pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija, atbildes reakcijas zudums vai nepanesība pret vienu vai vairākām no tālāk norādītajām ārstēšanas iespējām: iekšķīgi lietojamie aminosalicilāti, kortikosteroīdi, tiopurīni, Janus kināzes (JAK) inhibitori vai bioloģiskie līdzekļi (piemēram, TNF blokators, antiintegrīns, anti-IL12/23). Pētījumā iekļautajiem pacientiem bija endoskopiski un histopatoloģiski apstiprināts ČK ar slimības izplatību ≥ 10 cm no anālās atveres. Pētījumā tika iekļauti arī pacienti ar izolētu proktītu, ar nosacījumu, ka tie atbilda visiem pārējiem iekļaušanas kritērijiem.

Pētījumā iekļautajiem pacientiem modificētais Meijo (*Mayo*) rādītājs (mMS) bija no 4 līdz 9 ar endoskopijas rādītāju (ES) ≥ 2 un rektālās asiņošanas (RB) apakšrādītāju ≥ 1 . Primārais izvērtējums pamatojās uz populāciju ar mMS no 5 līdz 9. Abos pētījumos iekļauto pacientu vidējais vecums bija 40 gadi; 3 (0,4%) pacienti bija jaunāki par 18 gadiem un 45 (6%) pacienti bija 65 gadus veci un vecāki; 57% pacientu bija vīrieši, 82% pacientu bija baltās rases pārstāvji un 13% bija aziātu rases pārstāvji.

Šajos pētījumos pacienti varēja saņemt šādas vienlaicīgas ČK terapijas: stabilas iekšķīgi lietojamu aminosalicilātu un/vai iekšķīgu lietojamu kortikosteroīdu dienas devas (≤ 20 mg prednizona, ≤ 9 mg budezonīda vai līdzvērtīga steroīda). Vienlaicīga ārstēšana ar imūnmodulējošiem līdzekļiem, bioloģiskiem līdzekļiem, rektālu 5-ASS vai rektāliem kortikosteroīdiem nebija atļauta.

ELEVATE UC 52

ELEVATE UC 52 bija pētījums “ar ārstēšanu visa pētījuma laikā”, un tajā piedalījās kopā 433 pacienti, kuri tika randomizēti attiecībā 2:1 etrazimoda 2 mg vai placebo iekšķīgai lietošanai vienu reizi dienā. Pacientiem nozīmētā ārstēšana saglabājās visu pētījuma laiku.

Iekļautajiem pacientiem sākotnējā stāvoklī mMS vērtības mediāna bija 7; 8% iekļauto pacientu bija izolēts proktīts. Kopā 30% pacientu iepriekš bija lietojuši bioloģisku līdzekli/JAK inhibitoru; 14% pacientu bija lietojuši > 1 bioloģisku līdzekli/JAK inhibitoru, un 11% pacientu iepriekš bija lietojuši antiintegrīnus. Sākotnējā stāvoklī 77% pacientu saņēma iekšķīgi lietojamus aminosalicilātus un 31% pacientu saņēma iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus.

Kopējie primārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars, kuri 12. nedēļā un 52. nedēļā sasniedza klīnisko remisiju, kur klīniskā remisija definēta kā vēdera izejas biežuma (*stool frequency*, SF) apakšrādītājs 0 (vai 1 ar samazināšanos par ≥ 1 punktu no sākotnējā stāvokļa), RB apakšrādītājs 0 un ES ≤ 1 (neskaitot trauslumu). Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra pacientu īpatsvaru, kuri sasniedza endoskopisku uzlabošanos, simptomātisko remisiju, gļotādas sadzīšanu, klīnisko atbildes reakciju, klīnisko remisiju bez kortikosteroīdu lietošanas un ilgstošu klīnisko remisiju. Primārā analīze tika veikta 12. nedēļā un 52. nedēļā pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu slimību,

kas definēta kā mMS no 5 līdz 9 (skatīt 2. tabulu).

No 433 randomizētajiem pacientiem 91,7% un 86,1% pacientu pabeidza 12. nedēļu ārstēšanu attiecīgi etrazimoda un placebo grupā. Sākot no 12. nedēļas, pacienti, kuriem nebija uzlabošanās salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli vai kuri atbilda slimības pasliktināšanās kritērijiem, pēc pētnieka ieskatiem varēja pārtraukt ārstēšanu un turpināt dalību atklātā pagarinājuma pētījumā. Šajā pētījumā ar ārstēšanu visa pētījuma laikā 55,7% un 31,9% pacientu pabeidza 52. nedēļu ārstēšanu attiecīgi etrazimoda un placebo grupā.

Ievērojami lielāks ar etrazimodu ārstēto pacientu īpatsvars sasniedza klīnisko remisiju, endoskopisku uzlabošanos, simptomātisko remisiju un gļotādas sadzīšanu 12. nedēļā un 52. nedēļā, klīnisko remisiju bez kortikosteroīdu lietošanas un ilgstošu klīnisko remisiju 52. nedēļā, salīdzinot ar placebo grupu (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Pacientu īpatsvars, kuri ELEVATE UC 52 pētījuma 12. nedēļā un 52. nedēļā sasniedza efektivitātes mērķa kritērijus

	Placebo N = 135		Etrazimods 2 mg N = 274		Ārstēšanas atšķirība (95% TI) ^a
	n	%	n	%	
12. nedēļas mērķa kritēriji					
Klīniskā remisija^b	10	7%	74	27%	20% (13%, 27%)^l
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	9/93	10%	60/194	31%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	1/42	2%	14/80	18%	
Endoskopiska uzlabošanās^c	19	14%	96	35%	21% (13%, 29%)^l
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	17/93	18%	76/194	39%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	2/42	5%	20/80	25%	
Simptomātiskā remisija^d	29	22%	126	46%	25% (15%, 34%)^l
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	22/93	24%	101/194	52%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	7/42	17%	25/80	31%	
Gļotādas sadzīšana^e	6	4%	58	21%	17% (11%, 23%)^l
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	6/93	7%	47/194	24%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	0/42	0%	11/80	14%	
Klīniskā atbildes reakcija^f	46	34%	171	62%	28% (19%, 38%)^l
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	35/93	38%	132/194	68%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	11/42	26%	39/80	49%	
52. nedēļas mērķa kritēriji					
Klīniskā remisija^b	9	7%	88	32%	25% (18%, 32%)^l
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	7/93	8%	71/194	37%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	2/42	5%	17/80	21%	
Endoskopiska uzlabošanās^c	14	10%	102	37%	27% (19%, 34%)^l

	Placebo N = 135		Etrazimods 2 mg N = 274		Ārstēšanas atšķirība (95% TI) ^a
	n	%	n	%	
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	12/93	13%	78/194	40%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	2/42	5%	24/80	30%	
Simptomātiskā remisija^d	25	19%	119	43%	25% (16%, 34%)^l
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	19/93	20%	97/194	50%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	6/42	14%	22/80	28%	
Gļotādas sadzīšana^e	11	8%	73	27%	18% (11%, 25%)^l
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	10/93	11%	55/194	28%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	1/42	2%	18/80	23%	
Klīniskā atbildes reakcija^f	31	23%	132	48%	25% (16%, 34%)^l
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	25/93	27%	103/194	53%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	6/42	14%	29/80	36%	
Ilgstoša klīniskā remisija^g	3	2%	49	18%	16% (11%, 21%)^k
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	2/93	2%	41/194	21%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	1/42	2%	8/80	10%	
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas^h	9	7%	88	32%	25% (18%, 32%)^l
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	7/93	8%	71/194	37%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	2/42	5%	17/80	21%	
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas pacientiem, kuri sākotnēji saņēma ārstēšanu ar kortikosteroīdiemⁱ	3/40	8%	27/87	31%	23% (10%, 36%)^l
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	2/26	8%	22/59	37%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	1/14	7%	5/28	18%	

	Placebo N = 135		Etrazimods 2 mg N = 274		Ārstēšanas atšķirība (95% TI) ^a
	n	%	n	%	
Simptomātiskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas^j	25	19%	119	43%	25% (16%, 34%)^l
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	19/93	20%	97/194	50%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	6/42	14%	22/80	28%	
Endoskopiska uzlabošanās bez kortikosteroīdu lietošanas^k	14	10%	101	37%	26% (19%, 34%)^l
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	12/93	13%	78/194	40%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	2/42	5%	23/80	29%	

^a Ārstēšanas atšķirība (pielāgota, ņemot vērā šādu stratifikācijas faktorus: iepriekš lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors, sākotnēja kortikosteroīdu lietošana un mMS grupa sākotnējā stāvoklī).

^b Klīniskā remisija definēta kā SF apakšrādītājs 0 (vai 1 ar samazināšanos no sākotnējā stāvokļa par ≥ 1 punktu), RB apakšrādītājs 0 un ES ≤ 1 (neskaitot trauslumu).

^c Endoskopiska uzlabošanās definēta kā ES ≤ 1 (neskaitot trauslumu).

^d Simptomātiskā remisija definēta kā SF apakšrādītājs 0 (vai 1 ar samazināšanos no sākotnējā stāvokļa par ≥ 1 punktu) un RB apakšrādītājs 0.

^e Gļotādas sadzīšana definēta kā ES ≤ 1 (neskaitot trauslumu) ar histoloģiski apstiprinātu remisiju (*Geboes* skalas rādītājs $< 2,0$, liecinot, ka epitēlija kriptās vai *lamina propria* nav neitrofilo leikocītu, nepalielinās eozinofilo leikocītu skaits un audos nav kriptu destruktijas, erozijas, čūlas vai granulācijas).

^f Klīniskā atbildes reakcija definēta kā mMS samazināšanās par ≥ 2 punktiem un $\geq 30\%$ no sākotnējā stāvokļa un RB apakšrādītāja samazināšanās par ≥ 1 punktu no sākotnējā stāvokļa vai absolūtais RB apakšrādītājs ≤ 1 .

^g Ilgstoša klīniskā remisija definēta kā klīniskā remisija gan 12. nedēļā, gan 52. nedēļā.

^h Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas definēta kā klīniskā remisija 52. nedēļā, nesaņemot kortikosteroīdus vismaz 12 nedēļas tieši pirms 52. nedēļas.

ⁱ Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar kortikosteroīdiem, definēta kā klīniskā remisija 52. nedēļā, nesaņemot kortikosteroīdus vismaz 12 nedēļas tieši pirms 52. nedēļas starp pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar kortikosteroīdiem.

^j Simptomātiskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas definēta kā SF apakšrādītājs 0 (vai 1 ar samazināšanos par ≥ 1 punktu no sākotnējā stāvokļa) un RB apakšrādītājs 0 vismaz 12 nedēļas pirms 52. nedēļas.

^k Endoskopiska uzlabošanās bez kortikosteroīdu lietošanas definēta kā ES ≤ 1 (neskaitot trauslumu) vismaz 12 nedēļas tieši pirms 52. nedēļas.

^l $p < 0,001$.

mMS 4 papildu analīze

Efektivitātes rezultāti pacientiem ar mMS 4 (tajā skaitā ES ≥ 2 un RB apakšrādītājs ≥ 1) atbilda primārās analīzes rezultātiem.

Izolēts proktīts

Lielāks ar etrazimodu ārstēto pacientu īpatsvars ar izolētu proktītu sākotnējā stāvoklī, salīdzinot ar placebo, sasniedza klīnisko remisiju 12. nedēļā (46%, salīdzinot ar 29%) un 52. nedēļā (42%, salīdzinot ar 14%).

Agrīna simptomātiska uzlabošanās

2. nedēļā (pirmā pētījuma vizīte) lielāks ar etrazimodu ārstēto pacientu īpatsvars salīdzinājumā ar placebo sasniedza simptomātisku remisiju (16%, salīdzinot ar 11%). 4. nedēļā lielāks ar etrazimodu ārstēto pacientu īpatsvars salīdzinājumā ar placebo sasniedza pilnīgu simptomātisku remisiju (11%, salīdzinot ar 4%), kas definēta kā SF apakšrādītājs 0 un RB apakšrādītājs 0.

Endoskopiskais un histoloģiskais novērtējums

Ģlotādas endoskopiskā izskata normalizācija (endoskopiskā remisija) bija definēta kā ES 0. Lielāks ar etrazimodu ārstēto pacientu īpatsvars, salīdzinot ar placebo, sasniedza endoskopisku remisiju līdz 12. nedēļai (15%, salīdzinot ar 4%), 52. nedēļai (26%, salīdzinot ar 6%) un abos atskaites punktos – gan līdz 12. nedēļai, gan 52. nedēļai (11%, salīdzinot ar 2%).

Lielāks ar etrazimodu ārstēto pacientu īpatsvars, salīdzinot ar placebo, sasniedza endoskopisko remisiju un Gebosa (*Geboes*) histoloģisko rādītāju < 2,0 (kas liecina, ka kriptās vai *lamina propria* nav neitrofilo leukocītu un nepalielinās eozinofilo leukocītu skaits, audos nav kriptu destruktijas, erozijas, čūlu vai granulācijas) 12. nedēļā (11%, salīdzinot ar 2%) un 52. nedēļā (18%, salīdzinot ar 5%).

Sāpes vēderā un neatliekama vēdera izeja

Lielākam ar etrazimodu ārstēto pacientu īpatsvaram, salīdzinot ar placebo, 12. nedēļā nebija sāpju vēderā (27%, salīdzinot ar 13%) un neatliekamas vēdera izejas (19%, salīdzinot ar 7%). Lielākam ar etrazimodu ārstēto pacientu īpatsvaram, salīdzinot ar placebo, 52. nedēļā pacientiem nebija sāpju vēderā (22%, salīdzinot ar 7%) un neatliekamas vēdera izejas (19%, salīdzinot ar 8%).

Iekaisīgās zarnu slimības anketa (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire - IBDQ)

Ar etrazimodu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo grupu bija lielāka kopējā IBDQ rādītāja uzlabošanās salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Kopējā IBDQ rādītāja izmaiņas 12. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ar etrazimodu ārstēto pacientu grupā un placebo grupā bija attiecīgi 42,8 un 27,4, un kopējā IBDQ rādītāja izmaiņas 52. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ar etrazimodu ārstēto pacientu grupā un placebo grupā bija attiecīgi 55,8 un 38,1.

ELEVATE UC 12

ELEVATE UC 12 pētījumā kopumā piedalījās 354 pacienti, kuri tika randomizēti attiecībā 2:1 etrazimoda 2 mg vai placebo iekšķīgai lietošanai vienu reizi dienā.

Iekļautajiem pacientiem sākotnējā stāvoklī mMS vērtības mediāna bija 7 un 5,6% pacientu mMS vērtības mediāna bija 4, un 67% pacientu mMS vērtības mediāna bija no 5 līdz 7 (vidēji smaga aktīva slimība); 27,4% pacientu mMS vērtības mediāna bija > 7 (smaga aktīva slimība). 8% pacientu bija izolēts proktīts. Kopā 33% pacientu iepriekš bija lietojuši bioloģisku līdzekli/JAK inhibitoru; 18% pacientu bija lietojuši > 1 bioloģisku līdzekli/JAK inhibitoru, un 12% pacientu iepriekš bija lietojuši antiintegrīnus. Sākotnējā stāvoklī 83% pacientu saņēma iekšķīgi lietojamus aminosalicilātus un 28% pacientu saņēma iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus.

No 354 randomizētajiem pacientiem 89,5% un 88,8% pacientu attiecīgi etrazimoda un placebo grupā pabeidza 12. nedēļu ārstēšanu.

Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuri sasniedza klīnisko remisiju 12. nedēļā. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra pacientu īpatsvaru, kuri 12. nedēļā sasniedza endoskopisku uzlabošanos, simptomātisko remisiju, ģlotādas sadzīšanu un klīnisko atbildes reakciju. Primārā analīze tika veikta 12. nedēļā pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu slimību, kas definēta kā mMS no 5 līdz 9 (skatīt 3. tabulu).

Ievērojami lielāks ar etrazimodu ārstēto pacientu īpatsvars 12. nedēļā sasniedza klīnisko remisiju, endoskopisku uzlabošanos, simptomātisko remisiju un ģlotādas sadzīšanu, salīdzinot ar placebo grupu (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Pacientu īpatsvars, kuri ELEVATE UC 12 pētījuma 12. nedēļā sasniedza efektivitātes mērķa kritērijus

Mērķa kritēriji	Placebo N = 112		Etrazimods 2 mg N = 222		Ārstēšanas atšķirība (95% TI) ^a
	n	%	n	%	
Klīniskā remisija^b	17	15%	55	25%	10% (1%, 18%)^g
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	12/74	16%	41/148	28%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	5/38	13%	14/74	19%	
Endoskopiska uzlabošanās^c	21	19%	68	31%	12% (3%, 21%)^g
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	14/74	19%	51/148	35%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	7/38	18%	17/74	23%	
Simptomātiskā remisija^d	33	30%	104	47%	17% (7%, 28%)^g
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	23/74	31%	73/148	49%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	10/38	26%	31/74	42%	
Gļotādas sadzīšana^e	10	9%	36	16%	7% (1%, 14%)^g
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	8/74	11%	28/148	19%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	2/38	5%	8/74	11%	
Klīniskā atbildes reakcija^f	46	41%	138	62%	21% (10%, 32%)^h
Iepriekš nav lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	32/74	43%	97/148	66%	
Iepriekš ir lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors	14/38	37%	41/74	55%	

^a Ārstēšanas atšķirība (pielāgota, ņemot vērā šādus stratifikācijas faktorus: iepriekš lietots bioloģisks līdzeklis/JAK inhibitors, sākotnēja kortikosteroīdu lietošana un mMS grupa sākotnējā stāvoklī).

^b Klīniskā remisija definēta kā SF apakšrādītājs 0 (vai 1 ar samazināšanos no sākotnējā stāvokļa par ≥ 1 punktu), RB apakšrādītājs 0 un ES ≤ 1 (neskaitot trauslumu).

^c Endoskopiska uzlabošanās definēta kā ES ≤ 1 (neskaitot trauslumu).

^d Simptomātiskā remisija definēta kā SF apakšrādītājs 0 (vai 1 ar samazināšanos no sākotnējā stāvokļa par ≥ 1 punktu) un RB apakšrādītājs 0.

^e Gļotādas sadzīšana definēta kā ES ≤ 1 (neskaitot trauslumu) ar histoloģiski apstiprinātu remisiju (*Geboes* skalas rādītājs $< 2,0$, liecinot, ka epitēlija kriptās vai *lamina propria* nav neitrofilo leikocītu, nepalielinās eozinofilo leikocītu skaits un audos nav kriptu destrūkcijas, erozijas, čūlas vai granulācijas).

^f Klīniskā atbildes reakcija definēta kā mMS samazināšanās par ≥ 2 punktiem un $\geq 30\%$ no sākotnējā stāvokļa un RB apakšrādītāja samazināšanās par ≥ 1 punktu no sākotnējā stāvokļa vai absolūtais RB apakšrādītājs ≤ 1 .

^g $p < 0,05$.

^h $p < 0,001$.

mMS 4 papildu analīze

Efektivitātes rezultāti pacientiem ar mMS 4 (tajā skaitā ES ≥ 2 un RB apakšrādītājs ≥ 1) atbilda primārās analīzes rezultātiem.

Izolēts proktīts

Lielāks ar etrazimodu ārstēto pacientu īpatsvars ar izolētu proktītu sākotnējā stāvoklī, salīdzinot ar placebo, sasniedza klīnisko remisiju 12. nedēļā (39%, salīdzinot ar 8%).

Agrīna simptomātiska uzlabošanās

4. nedēļā lielāks ar etrazimodu ārstēto pacientu īpatsvars salīdzinājumā ar placebo sasniedza simptomātisko remisiju (28%, salīdzinot ar 16%) un pilnīgu simptomātisko remisiju (12%, salīdzinot ar 4%), kas definēta kā SF apakšrādītājs 0 un RB apakšrādītājs 0.

Endoskopiskais un histoloģiskais novērtējums

Ģlotādas endoskopiskā izskata normalizācija (endoskopiskā remisija) bija definēta kā ES 0. Lielāks ar etrazimodu ārstēto pacientu īpatsvars, salīdzinot ar placebo, sasniedza endoskopisko remisiju līdz 12. nedēļai (17%, salīdzinot ar 8%).

Lielāks ar etrazimodu ārstēto pacientu īpatsvars, salīdzinot ar placebo, sasniedza endoskopisko remisiju un Gebosa (*Geboes*) histoloģisko rādītāju $< 2,0$ (kas liecina, ka kriptās vai *lamina propria* nav neitrofilo leukocītu un nepalielinās eozinofilo leukocītu skaits, audos nav kriptu destruktijas, erozijas, čūlu vai granulācijas) 12. nedēļā (10%, salīdzinot ar 5%).

Sāpes vēderā un neatliekama vēdera izeja

Lielākam ar etrazimodu ārstēto pacientu īpatsvaram, salīdzinot ar placebo, 12. nedēļā nebija sāpju vēderā (32%, salīdzinot ar 18%) un neatliekamas vēdera izejas (21%, salīdzinot ar 12%).

Iekaisīgās zarnu slimības anketa (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire - IBDQ)

Ar etrazimodu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo grupu bija lielāka kopējā IBDQ rādītāja uzlabošanās salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Kopējā IBDQ rādītāja izmaiņas 12. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ar etrazimodu ārstēto pacientu grupā un placebo grupā bija attiecīgi 47,5 un 30,2.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar etrazimodu vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar ČK (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc vienas iekšķīgas etrazimoda devas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un AUC palielinājās aptuveni proporcionāli devai pētītajā devu diapazonā (no 0,1 mg līdz 5 mg). Pēc vairāku devu lietošanas vidējā C_{max} un AUC palielinājās nedaudz vairāk nekā proporcionāli devai diapazonā no 0,7 mg līdz 2 mg. Līdzsvara koncentrācijas stāvokļa koncentrācija plazmā tiek sasniegta 7 dienu laikā, lietojot 2 mg vienu reizi dienā, ar vidējo C_{max} 113 ng/ml un AUC_{tau} 2163 h*ng/ml. Sagaidāmā etrazimoda uzkrāšanās attiecība līdzsvara koncentrācijas stāvoklī svārstās no aptuveni 2 līdz 3 reizēm. Etrazimoda farmakokinētika veseliem pētījuma dalībniekiem bija līdzīga pētījuma dalībniekiem ar ČK.

Uzsūkšanās

Laiks (T_{max}) līdz maksimālās koncentrācijas (C_{max}) sasniegšanai plazmā pēc ātras darbības iekšķīgi lietojama etrazimoda iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 4 stundas (diapazons 2–8 stundas). Etrazimoda uzsūkšanās ir plaša, pamatojoties uz augstu caurlaidību un novēroto, salīdzinoši nelielo neizmainīta etrazimoda izvadīšanu ar fēcēm (11,2% no ievadītās radioaktīvās devas).

Uztura ietekme

Uztura uzņemšana var nedaudz aizkavēt uzsūkšanos (T_{max} mediāna palielinās par 2 stundām). Uzturs neietekmē etrazimoda iedarbības rādītājus (C_{max} un AUC), tāpēc etrazimodu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Etrazimods izkļiedējas organisma audos ar vidējo perorālo izkļiedes tilpumu (V_z/F) 66 l. Etrazimods lielā mērā saistās ar cilvēka plazmas proteīniem (97,9%), galvenokārt ar albumīnu, un pārsvarā izplatās pilnasiņu plazmas frakcijā ar asins un plazmas attiecību 0,7.

Biotransformācija

Etrazimods plaši tiek metabolizēts ar CYP2C8 (38%), CYP2C9 (37%) un CYP3A4 (22%) starpniecību un nelielā mērā ar CYP2C19 un CYP2J2 starpniecību. Galvenais plazmā cirkulējošais komponents ir neizmainīts etrazimods un galvenie metabolīti M3 un M6. Etrazimods veicina lielāko daļu S1P farmakoloģijas (> 90%). Etrazimods plaši tiek metabolizēts oksidācijas un dehidrogenācijas ceļā, kā arī konjugējot ar UGT un sulfotransferāzēm.

Etrazimods nav P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 vai OCT1/2 transportvielu substrāts. Maz ticams, ka zāles, kas ir šo transportvielu inhibitori, var ietekmēt etrazimoda farmakokinētiku.

Eliminācija

Pēc iekšķīgas lietošanas šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) līdzsvara koncentrācijas stāvoklī bija aptuveni 1 l/h. Etrazimoda vidējais efektīvais plazmas eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir aptuveni 30 stundas.

Izdalīšanās

Etrazimods primāri tiek izvadīts caur aknām, 82% no kopējās radioaktīvās devas izdalījās ar fēcēm un 4,89% – ar urīnu. Neizmainītu etrazimodu atklāja tikai fēcēs, bet ne urīnā.

Etrazimoda ietekme uz citām zālēm

In vitro pētījumi liecina, ka, lietojot ieteicamo devu 2 mg vienu reizi dienā, maz ticams, ka etrazimodam būs klīniski nozīmīga mijiedarbība, kas saistīta ar CYP vai membrānas transportvielām.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo, jo C_{max} un AUC pētījuma dalībniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un pētījuma dalībniekiem ar normālu nieru darbību bija salīdzināmi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Smagu nieru darbības traucējumu kohortā bija 2 personas ar $eGF\dot{A} \leq 29$ ml/min (bez hemodialīzes) un 6 personas ar nieru slimību terminālā stadijā (ESRD), kurām pirms etrazimoda lietošanas tika veikta hemodialīze. Pēc etrazimoda lietošanas veiktās hemodialīzes ietekme nav vērtēta.

Aknu darbības traucējumi

Etrazimods ir kontraindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu). Kopējie etrazimoda AUC rādītāji pētījuma dalībniekiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem pēc vienas pētītās 2 mg devas lietošanas bija attiecīgi par 13%, 29% un 57% augstāki nekā pētījuma dalībniekiem ar normālu aknu darbību.

Gados vecāki cilvēki

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka vecums neietekmē etrazimoda farmakokinētiku pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem (n = 40 (3,7%) pacientu bija vecumā no 65 gadiem). Gados vecākiem cilvēkiem farmakokinētika nozīmīgi neatšķiras, salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem.

Ķermeņa masa

Pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg, lietojot 2 mg etrazimoda, ķermeņa masas atšķirības klīniski nozīmīgi neietekmē sistēmisko iedarbību. Sagaidāms, ka pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, iedarbība palielināsies aptuveni 1,5 reizes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dzimums, rase un etniskā piederība

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka dzimums, rase vai etniskā piederība klīniski nozīmīgi neietekmē etrazimoda farmakokinētiku.

Pediātriskā populācija

Populācijas farmakokinētikas analīze prognozēja līdzīgu etrazimoda iedarbību pieaugušajiem un gados vecākiem pusaudžiem (vecumā no 16 līdz < 18 gadiem) ar ČK.

Dati par etrazimoda ievadīšanu bērniem vai pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati neliecina par īpašu ar etrazimodu saistītu risku cilvēkam ar šādu izņēmumu: 3 un 9 mēnešu atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar suņiem tika novērotas kreisā kambara artēriju izmaiņas (*tunica media* hipertrofija/hiperplāzija) pie iedarbības, kas ≥ 24 reizes pārsniedza iedarbību, lietojot ieteicamās devas cilvēkam (*recommended human dose*, RHD), pamatojoties uz AUC. Šīs atrades nozīmīgums cilvēkiem ir neskaidrs.

Turklāt visbiežāk sastopamo cilvēka metabolītu (M3 un M6) iedarbība tika pētīta tikai žurkām.

Nozīmīgums cilvēkiem ir neskaidrs.

Fertilitāte un reproduktīvā toksicitāte

Etrazimods neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti, lietojot līdz pat augstākajai pārbaudītajai devai, kas atbilst aptuveni 467 reizes augstākai iedarbības robežvērtībai, pamatojoties uz sistēmisko iedarbību cilvēkiem, lietojot RHD, tēviņiem un 21 reizi augstākai iedarbības robežvērtībai mātītēm.

Etrazimoda ievadīšana grūsnām žurkām un trušiem vienu reizi dienā organoģenēzes laikā izraisīja pēcimplantācijas zudumu ar attiecīgi mazāku dzīvotspējīgu augļu skaitu un augļa ārējām, iekšējo orgānu un/vai skeleta malformācijām un variācijām bez toksicitātes mātītei. Malformācijas tika novērotas, lietojot mazākās pārbaudītās devas žurkām; mātītes plazmas AUC bija aptuveni 5 reizes lielāks nekā cilvēkiem, lietojot RHD. Iedarbība, lietojot devas, kas neizraisa nevēlamās blakusparādības (2 mg/kg/dienā) trušiem, bija aptuveni 0,8 reizes no iedarbības cilvēkiem, lietojot RHD 2 mg/dienā.

Pēc iekšķīgas etrazimoda ievadīšanas vienu reizi dienā grūsnības un laktācijas laikā žurkām samazinājās mazuļu vidējā ķermeņa masa, bija zemāka mazuļu dzīvotspēja un F1 mazuļiem tika novērota samazināta fertilitāte un reproduktīvā veikspēja (mazāks implantāciju skaits un lielāks preimplantācijas zudums). Iedarbība plazmā (AUC) mātītēm, lietojot mazākās pārbaudītās devas, bija līdzvērtīga (atšķirība 1,1 reize) iedarbībai, kas novērota cilvēkiem, lietojot RHD. Etrazimodu atklāja F1 mazuļu plazmā, kas liecina par iedarbību no mātītes piena laktācijas laikā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Magnija stearāts (E470b)
Mannīts (E421)
Mikrokristāliskā celuloze (E460i)
Nātrija cietes glikolāts (A tips)

Tabletes apvalks

Briljanzilā FCF alumīnija laka (E133)
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)
Tartrazīna alumīnija laka (E102)
Makrogols 4000 (E1521)
Polivinilspirts (E1203)
Talks (E553b)
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele, kas noslēgta ar polipropilēna vāciņu, desikants iestrādāts tieši vāciņā. Iepakojuma lielums ir 30 apvalkotās tabletes.

Alumīnija blistera plāksnīte, kas laminēta ar orientētu poliamīna (oPA) plēvi, ar iestrādātu desikanta slāni (ABPE/ZBPE) un ar papīra/alumīnija/ZBPE pamatni. Iepakojuma lielums ir 28 vai 98 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1790/001

EU/1/23/1790/002

EU/1/23/1790/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms etrazimoda ieviešanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tajā skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas kārtību un citiem programmas aspektiem.

Galvenais programmas mērķis ir paaugstināt informētību par svarīgiem identificētajiem un iespējamajiem ar zāļu lietošanu saistītajiem riskiem, īpaši attiecībā uz makulas tūsku, simptomātisku bradikardiju (tajā skaitā vadīšanas traucējumiem), nopietnām oportūnistiskām infekcijām, ļaundabīgiem audzējiem, embrija un augļa toksicitāti, nopietniem aknu bojājumiem un neiroloģiskiem PRES gadījumiem vai krampjiem.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā etrazimods nonāk tirdzniecībā, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu parakstīt etrazimodu, ir pieejams/nodrošināts šāds izglītojošo materiālu komplekts:

- Veselības aprūpes speciālista kontrolsaraksts;
- Ceļvedis pacientam/aprūpētājam;
- Pacientes kartīte par grūtniecību.

Veselības aprūpes speciālista kontrolsaraksts

Veselības aprūpes speciālista kontrolsarakstā ir jābūt tālāk norādītai galvenajai informācijai.

Pirms pirmās devas lietošanas

Saraksts ar analīzēm un pārbaudēm, kas jāveic, pirms ārstēšanas ar Velsipity uzsākšanas:

- visiem pacientiem jāreģistrē elektrokardiogramma (EKG), lai izvērtētu esošās sirds patoloģijas;
- Velsipity nedrīkst lietot pacientiem, kuriem:
 - pēdējo 6 mēnešu laikā bijis miokarda infarkts, nestabila stenokardija, insults, tranzitora išēmiska lēkme (TIL), dekompensēta sirds mazspēja, kuras dēļ bijusi nepieciešama hospitalizācija, vai III/IV klases sirds mazspēja atbilstoši Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (*New York Heart Association – NYHA*) klasifikācijai.
 - anamnēzē vai šobrīd ir *Mobitz II* tipa otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra (AV) blokāde, sinusa mezgla vājuma sindroms vai sinoatriāla blokāde, izņemot gadījumus, kad pacientam ir implantēts funkcionējošs elektrokardiostimulators;
- pacientiem, kuriem anamnēzē ir simptomātiska bradikardija un citi kardioloģiski stāvokļi, ir jāsaņem kardiologa konsultācija, lai noteiktu kopējo ieguvuma un riska attiecību un izvēlētos atbilstošāko kontroles stratēģiju;
- Velsipity lietošana jāuzsāk piesardzīgi pacientiem, kuri lieto zāles, kas samazina sirdsdarbības ātrumu;
- Velsipity nedrīkst lietot pacientiem ar jebkādu aktīvu infekciju vai imūnizāciju ar dzīvām novājinātām vakcīnām pēdējo 4 nedēļu laikā;
- jāsaņem nesen veiktas pilnas asinsainas rezultāti, tajā skaitā limfocītu skaits:
 - Velsipity nedrīkst lietot pacienti ar absolūto limfocītu skaitu $< 0,2 \times 10^9/l$;
- jābūt pieejamam nesen noteiktam transamināžu un bilirubīna līmenim:
 - Velsipity nedrīkst lietot pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem;
- Sievietēm reproduktīvā vecumā ir jābūt negatīvam grūtniecības testa rezultātam un jāsaņem konsultācija par risku auglim. Pacientes reproduktīvā vecumā jānodrošina ar Pacientes kartīti par grūtniecību;
- Velsipity nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepciju;
- visiem pacientiem ieteicama acs dibena, tajā skaitā makulas, oftalmoloģiska izmeklēšana;
 - pacienti ar makulas tūsku Velsipity lietot nedrīkst.

Kontrole ārstēšanas laikā un pēc terapijas

- Pacientiem, kuru sirdsdarbības ātrums miera stāvoklī ir < 50 sitieni minūtē, ir otrās pakāpes AV blokāde [*Mobitz I* tips] vai kuriem anamnēzē ir miokarda infarkts vai sirds mazspēja, pēc pirmās devas lietošanas ir ieteicama kontrole:
 - 4 stundu kontrole, vai nerodas simptomātiskas bradikardijas pazīmes vai simptomi (tajā skaitā reibonis) un vienu reizi stundā ir jākontrolē pulss un asinsspiediens. Pirms šī 4 stundu perioda un tā noslēgumā ieteicams reģistrēt EKG.

- Papildu kontrole ir ieteicama pacientiem, kuriem pēc 4 stundu perioda noslēguma:
 - sirdsdarbības ātrums ir < 45 sitieniem minūtē;
 - sirdsdarbības ātrumam ir zemākā vērtība pēc devas lietošanas, liecinot, ka maksimālā sirdsdarbības ātruma samazināšanās vēl nav sasniegta;
 - EKG uzrāda jaunu otrās vai augstākas pakāpes AV blokādes rašanos;
 - QTc intervāls ir ≥ 500 ms.
- Ieteikumus par regulāru asinsspiediena mērīšanu ārstēšanas laikā.
- Atsākot terapiju pēc 7 secīgu dienu vai ilgāka pārtraukuma, var apsvērt sākotnējā stāvokļa EKG atkārtošā un/vai kontrolē, atkarībā no pirmās novērtēšanas rezultātiem, pacienta stāvokli raksturojošo rādītāju izmaiņām un pārtraukuma ilguma.
- Ieteikumus par regulāru pilnas asins ainas novērtēšanu ārstēšanas laikā.
- Terapija jāpārtrauc, ja pacientam attīstās nopietna infekcija.
- Ārstiem ir jānovēro, vai nerodas klīniskie simptomi vai neizskaidrojamas neiroloģiskas atrades, kas var liecināt par PML. Ja ir aizdomas par PML, ārstēšana ar etrazimodu ir jāpārtrauc līdz PML izslēgšanai ar atbilstošu diagnostisko izmeklējumu.
- Vienlaicīgas lietošanas ar pretaudzēju, imūnmodulējošiem vai imūnsupresīviem līdzekļiem (ieskaitot kortikosteroīdus) gadījumā ir jāievēro piesardzība, jo šādas terapijas laikā pastāv papildinošas ietekmes uz imūno sistēmu risks.
- No dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas jāizvairās vismaz 2 nedēļas pēc terapijas ar Velsipity pārtraukšanas.
- Aknu enzīmu līmenis jākontrolē 1., 3., 6., 9. un 12. terapijas mēnesī un periodiski pēc tam. Ja tiek apstiprināts nozīmīgs aknu bojājums, Velsipity lietošana ir jāpārtrauc.
- Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vismaz 14 dienas pēc Velsipity lietošanas pārtraukšanas ir jālieto efektīva kontracepcija. Regulāri jāatkārto grūtniecības tests. Ja sievietei ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, Velsipity lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc.
- Pacientiem, kuriem anamnēzē ir cukura diabēts, uveīts vai pamatā/vienlaicīgi esoša tīklenes slimība, regulāri jāveic oftalmoloģiskā izmeklēšana. Oftalmoloģiskā izmeklēšana nepieciešama pacientiem, kuriem rodas redzes izmaiņas.
- Pacienti ir jābrīdina neatrasties saulē bez aizsarglīdzekļiem, lai novērstu ļaundabīgu ādas audzēju rašanos. Pacienti nedrīkst vienlaicīgi saņemt fototerapiju ar UV-B starojumu vai PUVA fotoķīmijterapiju.
- Pacienti ir jāinformē par PRES simptomiem. Pacientiem, kuriem rodas negaidīti neiroloģiski vai psihiatriski simptomi/pazīmes vai jebkādi simptomi, kas liecina par intrakraniālā spiediena paaugstināšanos, vai paātrinās neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās, jāveic pilna fizikāla un neiroloģiska izmeklēšana un jāapsver MR izmeklējums. Ja ir aizdomas par PRES, ārstēšana ar Velsipity ir jāpārtrauc.

Ceļvedis pacientam/aprūpētājam

Pacienta/aprūpētāja ceļvedi ir jābūt tālāk norādītai galvenajai informācijai:

- Velsipity nedrīkst lietot pacienti, kuriem pēdējo 6 mēnešu laikā bijis miokarda infarkts, nestabila stenokardija, insults, TIL, dekompensēta sirds mazspēja, kuras dēļ bijusi nepieciešama hospitalizācija, vai III/IV klases sirds mazspēja atbilstoši Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (*New York Heart Association* – NYHA) klasifikācijai vai kuriem anamnēzē vai šobrīd ir *Mobitz* II tipa otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra (AV) blokāde, sinusa mezgla vājuma sindroms vai sinoatriāla blokāde, izņemot gadījumus, kad pacientam ir implantēts funkcionējošs elektrokardiostimulators.
- Pirms pirmās devas lietošanas pacientam ir jābūt reģistrētai sākotnējā stāvokļa EKG.
- Pacientus ar noteiktiem sirdsdarbības traucējumiem 4 stundas pēc pirmās Velsipity devas ieteicams kontrolēt, vai nerodas simptomātiskas bradikardijas pazīmes un simptomi (ieskaitot reiboni), tajā skaitā vienu reizi stundā jāpārbauda pulss un asinsspiediens. Šiem pacientiem pirms šī 4 stundu perioda un tā noslēgumā jāreģistrē EKG.
- Pacientam jāinformē ārsts, ja Velsipity terapijas pārtraukums bija 7 secīgas dienas vai ilgāks, jo pirms ārstēšanas atsākšanas var būt nepieciešami jauni sirds izmeklējumi.
- Informācija par nepieciešamību nekavējoties informēt ārstu, ja uzsākot Velsipity lietošanu, parādās palēninātas sirdsdarbības simptomi (piemēram, reibonis, vertigo, slikta dūša vai

sirdsklauves). Ievērot piesardzību, lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas palēnina sirdsdarbību. Pacienti ir jāinformē visi ārsti, ka viņi lieto Velsipity.

- Infekciju pazīmju/simptomu apraksts, kas pacientam jāzina ārstēšanas laikā un pēc tās, lai zinātu, kad vērsties pēc medicīniskās palīdzības pie veselības aprūpes speciālista.
- Nopietna aknu bojājuma pazīmju/simptomu apraksts, kas pacientam jāzina, tajā skaitā neizskaidrojama slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, anoreksija vai dzelte un/vai tumšs urīns.
- Velsipity nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietes reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepciju.
 - Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 14 dienas pēc Velsipity terapijas pārtraukšanas ir jālieto efektīva kontracepcija.
 - Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms Velsipity terapijas uzsākšanas ir jābūt negatīvam grūtniecības testa rezultātam. Pacientēm nekavējoties jāinformē ārsts, ja, lietojot Velsipity, viņām iestājas grūtniecība. Regulāri jāatkārto grūtniecības tests.
- Makulas tūskas riska faktoru un pazīmju/simptomu apraksts un norādījumi meklēt medicīnisku palīdzību, ja parādās simptomi.
- Informācija, ka, novērojot aizdomīgus ādas bojājumus, par to ir jāziņo ārstam, un jāierobežo saules gaismas un UV (ultravioleto) staru iedarbība, valkājot aizsargājošu apģērbu un regulāri uzklājot saules aizsargkrēmu (ar augstu aizsardzības pakāpi pret sauli).
- PRES un PML pazīmju/simptomu apraksts, kas pacientam jāzina, tajā skaitā smagas galvassāpes, apjukuma sajūta vai krampji un redzes zudums.

Pacientes kartīte par grūtniecību

Pacientes kartītē par grūtniecību (paredzēta sievietēm reproduktīvā vecumā) jābūt tālāk norādītai galvenajai informācijai:

- Velsipity ir kontrindicēts grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepciju iespējamās embriotoksicitātes dēļ;
- sievietēm reproduktīvā vecumā pirms ārstēšanas uzsākšanas jābūt negatīvam grūtniecības testa rezultātam, ārstēšanās laikā un vismaz 14 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcija;
- grūtniecības tests jāatkārto regulāri;
- ja sievietei ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, Velsipity lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāveic atkārtoti izmeklējumi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Velsipity 2 mg apvalkotās tabletes
etrasimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur etrazimoda arginīnu, kas atbilst 2 mg etrazimoda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur tartrazīnu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Velsipity 2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Velsipity 2 mg apvalkotās tabletes
etrasimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur etrazimoda arginīnu, kas atbilst 2 mg etrazimoda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur tartrazīnu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Velsipity 2 mg apvalkotās tabletes
etrasimodum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

RAĪ logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Velsipity 2 mg apvalkotās tabletes *etrasimodum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai lietošanas instrukcijai ārsts Jums izsniegs pacientes kartīti ar svarīgu drošuma informāciju, kas Jums jāzina. Nēsājiet šo kartīti sev līdzi.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Velsipity un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Velsipity lietošanas
3. Kā lietot Velsipity
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Velsipity
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Velsipity un kādam nolūkam to lieto

Velsipity satur aktīvo vielu etrazimodu, kas pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā sfingozīna-1-fosfāta receptoru modulatori.

Velsipity lieto pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlaino kolītu (ČK). Čūlainais kolīts ir iekaisīga resnās zarnas slimība. Ja Jums ir čūlainais kolīts, Jums vispirms parakstīs citas zāles. Ja Jums uz šīm zālēm nav laba atbildes reakcija vai Jūs nevarat lietot šīs zāles, Jums var parakstīt Velsipity, lai samazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Velsipity aktīvā viela etrazimods neļauj limfocītiem (balto asins šūnu veids) pārvietoties no limfmezgliem (organisma imūnās sistēmas daļa, kurā ietilpst limfocīti) uz asinīm. Šie limfocīti ir iesaistīti iekaisumā, kas savukārt ir saistīts ar čūlainā kolīta attīstību. Samazinot limfocītu skaitu, kas cirkulē asinīs ap resno zarnu, etrazimods palīdz samazināt zarnu iekaisumu un ar šo slimību saistītos simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Velsipity lietošanas

Nelietojiet Velsipity šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret etrazimodu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūsu veselības aprūpes speciālists ir teicis, ka Jums ir izteikti novājināta imūnā sistēma;
- ja Jums pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijusi sirdslēkme, nestabila stenokardija (sāpes krūtīs, ko izraisa asins piegādes pārtraukumi sirdī, kas rodas miera stāvoklī vai bez acīmredzama iemesla), insults, tranzitora išēmiska lēkme (TIL, pazīstama arī kā mikroinsults), vai noteikti smagas sirds mazspējas veidi;

- ja Jums ir noteikti aritmijas (neregulāra vai patoloģiska sirdsdarbība) veidi – ārsts pārbaudīs Jūsu sirdi pirms ārstēšanas uzsākšanas;
- ja Jums ir nopietna aktīva infekcija vai aktīva hroniska infekcija, piemēram, hepatīts (aknu iekaisums) vai tuberkuloze;
- ja Jums ir vēzis;
- ja Jums ir smagi aknu bojājumi;
- ja Jūs esat grūtniece vai sieviete reproduktīvā vecumā, kura nelieto efektīvu kontracepciju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Velsipity lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir palēnināta sirdsdarbība vai esat nesen lietojis zāles, kas palēnina sirdsdarbību (piemēram, bēta blokatori vai kalcija kanālu blokatori);
- Jums jebkad ir bijis insults vai citas slimības, kas saistītas ar smadzeņu asinsvadiem;
- Jums ir aknu darbības traucējumi;
- Jums ir infekcija;
- Jums ir mazs limfocītu (noteiktu balto asins šūnu) skaits;
- Jums nesen ir bijusi vai ir plānota vakcinācija;
- Jums jebkad ir bijuši redzes traucējumi vai citi simptomi, kas liecina par šķidruma uzkrāšanos acs aizmugurē;
- Jums ir acu iekaisums;
- Jums ir cukura diabēts (kas var izraisīt redzes traucējumus);
- Jums ir augsts asinsspiediens;
- Jums ir smaga plaušu slimība, piemēram, plaušu fibroze (plaušu bojājumi ar rētaudiem un sabiezējumiem), astma vai hroniska obstruktīva plaušu slimība (plaušu slimības veids, kam raksturīgi neatgriezeniski plaušu audu bojājumi).

Palēnināta sirdsdarbība vai neregulārs sirds ritms

Pirms Velsipity lietošanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs Jūsu sirdi, izmantojot elektrokardiogrammu (EKG, izmeklējums sirds elektriskās aktivitātes noteikšanai). Tas ir nepieciešams, jo, uzsākot ārstēšanu, Velsipity var izraisīt īslaicīgu sirdsdarbības ātruma samazināšanos un citus sirds ritma traucējumus. Ja tas notiek, Jums var būt reibonis vai Jūs varat justies noguris, vai sajūst savu sirdsdarbību, vai arī Jums var pazemināties asinsspiediens. Ja šīs blakusparādības ir smagas, pastāstiet par tām savam ārstam, jo Jums var būt nepieciešama tūlītēja ārstēšana. Ja atsākat ārstēšanu pēc 7 secīgu dienu vai ilgāka pārtraukuma, ārsts var atkārtoti pārbaudīt Jūsu sirdi, izmantojot EKG.

Ja Jums ir noteikti kardioloģiski stāvokļi, ārsts Jūs arī kontrolēs vismaz 4 stundas pēc pirmās devas lietošanas. Ārsts lūgs Jums palikt slimnīcā vai klīnikā 4 stundas un katru stundu pēc pirmās Velsipity devas lietošanas izmērīs pulsu un asinsspiedienu. Pirms pirmās Velsipity devas lietošanas un pēc 4 stundu kontroles perioda beigām Jums jāreģistrē EKG. Ja pēc 4 stundu perioda beigām Jums ir ļoti lēna sirdsdarbība vai tā turpina palēnināties, vai arī ja EKG ir novirzes, iespējams, būs nepieciešams ilgāks kontroles periods, līdz šīs pazīmes izzūd.

Augsts asinsspiediens

Velsipity var paaugstināt asinsspiedienu, tāpēc ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu asinsspiedienu.

Infekcijas

Velsipity samazina balto asins šūnu skaitu (īpaši limfocītu skaitu) asinīs. Baltās asins šūnas cīnās ar infekciju. Lietojot Velsipity (un līdz 2 nedēļām pēc tā lietošanas beigām), Jums var būt lielāka iespēja iegūt infekciju, un jebkuras esoša infekcija var pasliktināties. Ja Jums attīstās infekcija, konsultējieties ar ārstu. Ja domājat, ka Jums ir infekcija, Jums ir drudzis, Jūs izjūtat gripai līdzīgus simptomus, Jums ir herpes vai galvassāpes, ko pavada stīvs kakls, jutīgums pret gaismu, slikta dūša, izsitumi un/vai apjukums vai krampji (lēkmes) (tie var būt meningīta un/vai encefalīta simptomi, ko izraisa sēnīšu vai herpes vīrusa infekcija), nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, jo tas var būt nopietni un dzīvībai bīstami.

Lietojot zāles, kas ir līdzīgas Velsipity, ir ziņots par progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem. PML ir reta vīrusu infekcija smadzenēs, kas var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi. PML simptomi ietver redzes traucējumus, progresējošu vājumu, neveiklumu, atmiņas zudumu vai apjukumu. Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts apsvērs papildu izmeklējumus, lai novērtētu šo stāvokli, un pārtrauks Velsipity lietošanu, ja PML tiks apstiprināta.

Makulas tūska

Velsipity var izraisīt redzes traucējumus, ko sauc par makulas tūsku (makulas, acs aizmugurē esošās tīklenes centrālās daļas, pietūkums). Ārsts pārbaudīs Jūsu redzi laikā, kad uzsāksiet Velsipity lietošanu un gadījumā, ja lietošanas laikā pamanīsiet redzes izmaiņas. Pastāstiet ārstam par visām redzes izmaiņām. Makulas tūskas attīstīšanās risks ir augstāks, ja Jums ir cukura diabēts, uveīts (iekaisums acs asinsvadu apvalkā, kas ir slānis aiz acs baltuma), vai noteiktas citas acu slimības. Ja Jums ir kāds no šiem stāvokļiem, ārsts pārbaudīs Jūsu redzi laikā, kad uzsāksiet Velsipity lietošanu un regulāri ārstēšanās laikā.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

- redzes miglošanās vai ēnas redzeslauka centrā;
- aklais plankums redzeslauka centrā;
- jutība pret gaismu;
- neparastas krāsas (iekrāsota) redze.

Vēzis

Velsipity pavājina Jūsu imūno sistēmu. Tas paaugstina vēža, īpaši ādas vēža, attīstības risku. Lietojot zāles, kas līdzīgas Velsipity, ir ziņots par ādas vēzi. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja pamanāt jebkādu ādas mezgliņus (piemēram, spīdīgus pērļveida mezgliņus), izsitumus vai vaļējas čūlas, kas nesadzīst dažu nedēļu laikā. Ādas vēža simptomi var ietvert patoloģisku ādas audu augšanu vai to izmaiņas (piemēram, neparastas dzimumzīmes), kas ietver krāsas, formas vai izmēra izmaiņas laika gaitā. Tā kā pastāv ādas vēža risks, Jums jāierobežo saules gaismas un UV (ultravioleto) staru iedarbība, valkājot aizsargājošu apģērbu un regulāri uzklājot saules aizsargkrēmu (ar augstu aizsardzības pakāpi pret sauli).

Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (PRES)

Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome* – PRES) ir stāvoklis, kad rodas smadzeņu tūska. PRES simptomi ietver galvassāpes, redzes izmaiņas, pazeminātu apziņas stāvokli, apjukumu un krampjus (lēkmes). Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem.

Vakcinācija

Ja Jums ir jāveic vakcinācija, vispirms konsultējieties ar ārstu. Ārstēšanas laikā ar Velsipity vakcīnas var nedarboties tik labi, kā tām būtu jādarbības. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicams pārliecināties, vai Jums ir veiktas visas nepieciešamās vakcinācijas. Tā sauktās dzīvās vakcīnas var izraisīt infekciju, kura tām ir jānovērš, un tādēļ tās jāievada vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas vai vismaz 2 nedēļas pēc Velsipity lietošanas pārtraukšanas.

Aknu funkcionālie rādītāji

Velsipity var ietekmēt Jūsu aknu darbību. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem: ādas vai acu baltumu dzelte, neierasti tumšs urīns (brūnā krāsā), sāpes vēdera labajā pusē, nogurums, mazāks izsalkums nekā parasti vai neizskaidrojama slikta dūša un vemšana.

Pirms ārstēšanas, tās laikā un pēc ārstēšanas ārsts lūgs Jūs veikt asins analīzes, lai kontrolētu Jūsu aknu darbību.

Plaušu slimības

Velsipity var ietekmēt plaušu darbību. Pacienti ar smagām plaušu slimībām ir lielāka šīs blakusparādības attīstības iespēja.

Citas terapijas čūlainā kolīta ārstēšanai

Parasti ārsts ieteiks Jums pārtraukt citas terapijas čūlainā kolīta ārstēšanai, izņemot kortikosteroīdus (piemēram, kortizonu) un mesalazīnu. Dažas čūlainā kolīta ārstēšanai paredzētās zāles var lietot arī citu slimību ārstēšanai. Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojiet. Tā kā pastāv papildinošs imūnsupresīvas iedarbības risks, pārejot no iepriekšējās terapijas, infekcijas risks kādu laiku var būt paaugstināts. Nelietojiet citus imūnsupresīvus līdzekļus, ja vien ārsts to nav norādījis.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Lietojot Velsipity grūtniecības laikā, tas var kaitēt nedzimušajam bērnam. Pirms ārstēšanas ar Velsipity ārsts izskaidros Jums riskus un lūgs veikt grūtniecības testu, lai pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība. Ārsts izsniegs Jums pacientes kartīti, kurā izskaidrots, kāpēc Velsipity lietošanas laikā nedrīkst iestāties grūtniecība. Tajā arī paskaidrots, kā rīkoties, lai izvairītos no grūtniecības Velsipity lietošanas laikā. Ārstēšanas laikā un vismaz 14 dienas pēc ārstēšanas beigām Jums jālieto efektīva kontracepcija (skatīt sadaļu “Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti” 2. punktā).

Ja jebkurš no šiem punktiem attiecas uz Jums, pirms Velsipity lietošanas pastāstiet par to ārstam vai farmaceitam.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam, jo šajā vecuma grupā Velsipity iedarbība nav pētīta.

Citas zāles un Velsipity

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo Velsipity var ietekmēt dažu zāļu darbību. Tāpat dažas citas zāles var ietekmēt Velsipity darbību.

Īpaši svarīgi pirms Velsipity lietošanas pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis kādas no šīm zālēm:

- zāles, ko lieto sirdsdarbības un asinsspiediena kontrolei (bēta blokatori vai kalcija kanālus bloķējošas zāles). Šo zāļu lietošana var pastiprināt ar Velsipity lietošanu saistīto neregulāro sirdsdarbību;
- zāles, ko lieto sirds ritma (antiaritmiskie līdzekļi) vai sirdsdarbības kontrolei;
- zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Šo zāļu lietošana kopā ar Velsipity var pavājināt imūnās sistēmas darbību;
- vakcīnas. Ja Jums ir jāveic vakcinācija, konsultējieties ar ārstu. Velsipity nedrīkst lietot vismaz 2 nedēļas pirms vakcinācijas. Velsipity nedrīkst lietot vismaz 4 nedēļas pēc dzīvas vakcīnas saņemšanas;
- flukonazols (pretsēnīšu zāles) un noteiktas citas zāles var paaugstināt Velsipity koncentrāciju asinīs, kas savukārt var paaugstināt ar Velsipity saistīto blakusparādību risku. Ieteicams tās nelietot vienlaicīgi ar Velsipity, un ārsts Jūs par to konsultēs;
- rifampicīns, enzalutamīds un noteiktas citas zāles var pazemināt Velsipity koncentrāciju asinīs, samazinot tā efektivitāti. Ieteicams tās nelietot vienlaicīgi ar Velsipity, un ārsts Jūs par to konsultēs.

Velsipity var nedaudz paaugstināt hormonu līmeni, kuri izdalās no dažām kontracepcijas tabletēm. Jūs aizvien būsit pasargāta no grūtniecības iestāšanās, taču kontracepcijas tablešu blakusparādību iespējamība var būt augstāka. Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība un kontracepcija

Nelietojiet Velsipity grūtniecības laikā, ja plānojat grūtniecību vai esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, un Jūs nelietojat efektīvu kontracepciju. Velsipity lietošana grūtniecības laikā var kaitēt nedzimušajam bērnam. Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, ārsts pirms Velsipity lietošanas Jūs informēs par šo risku un lūgs Jums veikt grūtniecības testu, lai pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība. Velsipity lietošanas laikā un vismaz 14 dienas pēc zāļu lietošanas beigām Jums jālieto efektīva kontracepcija. Vaicājiet ārstam par uzticamām kontracepcijas metodēm.

Ārsts izsniegs Jums pacientes kartīti, kurā izskaidrots, kāpēc Velsipity lietošanas laikā nedrīkst iestāties grūtniecība.

Ja Velsipity lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Ārsts, visticamāk, pārtrauks ārstēšanu (skatīt 3. punktu "Ja pārtraucat lietot Velsipity") un tiks veikti pirmsdzemdību izmeklējumi, lai kontrolētu nedzimušā bērna veselības stāvokli.

Barošana ar krūti

Lietojot Velsipity, Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, lai izvairītos no blakusparādībām bērnam, jo Velsipity var izdalīties krūts pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Velsipity ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Tomēr pēc Velsipity lietošanas Jums var būt reibonis. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

Velsipity satur tartrazīnu (E102)

Velsipity esošā krāsviela satur tartrazīnu (E102), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Velsipity satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Velsipity

Velsipity lietošana tiks uzsākta ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze čūlainā kolīta ārstēšanā. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Kā lietot

- Ieteicamā Velsipity deva ir viena 2 mg tablete vienu reizi dienā.
- Pirmās 3 dienas lietojiet Velsipity kopā ar ēdienu. Pēc tam varat lietot Velsipity katru dienu neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Norijiet tableti veselu, uzdzerot ūdeni. Pirms norīšanas tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt, jo tas var izmainīt zāļu daudzumu, kas nokļūst organismā.

Ja esat lietojis Velsipity vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Velsipity vairāk nekā noteikts, nekavējoties zvaniet ārstam vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Velsipity

- Ja esat aizmirsis lietot Velsipity devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja esat aizmirsis lietot zāles visu dienu, izlaidiet devu un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Velsipity

Nepārtrauciet lietot Velsipity un nemainiet devu, nekonsultējoties ar ārstu. Ja ārsts nolemj pārtraukt Jūsu ārstēšanu uz 7 vai vairāk secīgām dienām, atsākot Velsipity lietošanu, pirmās 3 dienas zāles jālieto kopā ar ēdienu. Pēc tam Velsipity varat lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja atsākat Velsipity lietošanu pēc 7 vai vairāk secīgu dienu pārtraukuma, ietekme uz sirdsdarbības ātrumu, ko var novērot uzsākot ārstēšanu, var izpausties atkārtoti, un Jums var būt nepieciešama uzraudzība slimnīcā vai veselības aprūpes iestādē. Neatsāciet Velsipity lietošanu pēc vairāk nekā 7 dienu ārstēšanas pārtraukuma iepriekš par to nekonsultējoties ar ārstu.

Velsipity var palikt organismā līdz 14 dienām pēc lietošanas beigām. Balto asins šūnu skaits (limfocītu skaits) var saglabāties mazs līdz aptuveni 2 nedēļām, un šī perioda laikā aizvien var rasties blakusparādības, kas aprakstītas šajā lietošanas instrukcijā (skatīt 4. punktu "*Iespējamās blakusparādības*").

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jūs novērojat kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām, kas var kļūt nopietnas, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- bradikardija (palēnināta sirdsdarbība);
- hipertensija (paaugstināts asinsspiediens);
- urīnceļu infekcija (to organisma daļu infekcija, kas savāc un izvada urīnu);
- apakšējo elpceļu infekcijas (plaušu apakšējo elpceļu infekcijas).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- atrioventrikulārā blokāde (sirds ritma traucējumu veids);
- makulas tūska (makulas – acs aizmugurē esošās tīklenes centrālās daļas tūska).

Citas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja novērojat kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- limfopēnija (samazināts limfocītu skaits, balto asins šūnu veids).

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- hiperholesterinēmija (paaugstināts holesterīna līmenis);
- galvassāpes;
- reibonis;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinsanalīzēs, kas var liecināt par aknu darbības traucējumiem;
- neitropēnija (samazināts neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veida) skaits);
- redzes traucējumi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Velsipity

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes, blistera un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
- Nelietojiet šīs zāles, ja iepakojums ir bojāts vai tam ir kādas bojājuma pazīmes.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Velsipity satur

- Aktīvā viela ir etrazimods (*etrasimodum*). Katra apvalkotā tablete satur etrazimoda arginīnu, kas atbilst 2 mg etrazimoda.
- Citas palīgvielas ir šādas:

Tabletes kodols

Magnija stearāts (E470b), mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze (E460i), nātrija cietes glikolāts (A tipa)

Tabletes apvalks

Briljantzilā FCF alumīnija laka (E133), indigokarmīna alumīnija laka (E132), tartrazīna alumīnija laka (E102), makrogols 4000 (E1521), polivinilspirts (E1203), talks (E553b) un titāna dioksīds (E171)

Velsipity ārējais izskats un iepakojums

Velsipity 2 mg ir zaļa, apaļa, apvalkota tablete, kuras diametrs ir apmēram 6 mm; vienā pusē uzraksts "ETR", otrā pusē - "2".

Iepakojuma lielumi:

- Pudelīte ar 30 apvalkotām tabletēm
- Blisteris ar 28 apvalkotām tabletēm
- Blisteris ar 98 apvalkotām tabletēm

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotāji

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.