ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Velsipity 2 mg pilloli miksija b'rita

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha etrasimod arginine ekwivalenti għal 2 mg ta' etrasimod.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 0.0156 mg tas-sustanza kuluranti tartrazine (E102).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pillola miksija b'rita, ħadra u tonda, b'dijametru ta' madwar 6 mm, imnaqqxa b'"ETR" fuq naħa u "2" fuq l-oħra.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Velsipity huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti minn 16-il sena 'l fuq b'kolite ulċerattiva (UC, *ulcerative colitis*) attiva minn moderata sa severa li kellhom rispons inadegwat, waqfilhom ir-rispons, jew kienu intolleranti għal terapija konvenzjonali jew aġent bijoloġiku.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' kolite ulċerattiva.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 2 mg etrasimod meħuda darba kuljum.

Doża maqbuża
Jekk tinqabeż doża, id-doża ordnata għandha tittieħed fil-ħin skedat li jmiss; id-doża li jmiss m'għandhiex tingħata darbtejn.

Interruzzjoni tad-doża
Jekk it-trattament jiġi interrott għal 7 ijiem konsekuttivi jew aktar, huwa rrakkomandat li t-trattament jerġa' jinbeda mal-ikel għall-ewwel 3 dożi.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani
L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti li għandhom età ta' aktar minn 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Etrasimod għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti anzjani li għandhom aktar minn 65 sena, minħabba d-*data* limitata disponibbli u l-potenzjal għal żieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliewi
L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied
L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied. Etrasimod m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' etrasimod fit-tfal u l-adolexxenti ta' anqas minn 16-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Minħabba d-*data* limitata disponibbli f'adolexxenti li għandhom 16-il sena u aktar, etrasimod għandu jintuża b'kawtela speċjalment meta l-piż tal-ġisem ikun inqas minn 40 kg minħabba l-potenzjal għal żieda fl-esponiment (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Huwa rrakkomandat li etrasimod jingħata mal-ikel għall-ewwel 3 ijiem biex jitnaqqsu l-effetti potenzjali ta' tnaqqis temporanju fir-rata tat-taħbit tal-qalb relatati mal-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4). Etrasimod imbagħad jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt (ara sezzjoni 5.2).

Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ bl-ilma u m'għandhomx jinqasmu, jitfarrku jew jintmagħdu minħabba li dawn il-metodi ma ġewx studjati fil-provi kliniċi.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Stat ta' immunodefiċjenza (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti li fl-aħħar 6 xhur esperjenzaw infart mijokardijaku, anġina pectoris instabbli, puplesija, attakk iskemiku tranżitorju (TIA, *transient ischaemic attack*), insuffiċjenza tal-qalb dekompensata li teħtieġ trattament fl-isptar, jew insuffiċjenza tal-qalb tal-Klassi III/IV skont in-New York Heart Association (NYHA).
- Pazjenti bi storja medika jew il-preżenza ta' imblokkar atrijuventrikulari (AV, *atrioventricular*) ta' Mobitz tip II tat-tieni jew tat-tielet grad, sindrome tas-sinus marid (*sick sinus syndrome)*, jew blokk sinoatrijali, sakemm il-pazjent ma jkollux pacemaker jaħdem.
- Infezzjonijiet attivi gravi, infezzjonijiet kroniċi attivi bħal epatite jew tuberkulożi (ara sezzjoni 4.4).
- Tumuri malinni attivi.
- Indeboliment tal-fwied sever.
- Matul it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex qed jużaw kontraċettiv effettiv (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Bradiarritmija u dewmien fil-konduzzjoni atrijuventrikulari

Bidu tat-trattament b'etrasimod
Qabel il-bidu tat-trattament b'etrasimod, għandha tittieħed elettrokardjogramma (ECG, *electrocardiogram*) fil-pazjenti kollha biex jiġu vvalutati għal anormalitajiet kardijaċi li jkunu hemm minn qabel. F'pazjenti b'ċerti kondizzjonijiet eżistenti minn qabel, huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-ewwel doża (ara hawn taħt). Meta jerġa' jinbeda mill-ġdid it-trattament wara interruzzjoni ta' 7 ijiem konsekuttivi jew aktar, tista' tiġi kkunsidrata r-ripetizzjoni tal-ECG tal-linja bażi u/jew il-monitoraġġ skont ir-riżultati tal-ewwel evalwazzjoni, il-bidla fil-karatteristiċi tal-pazjent, u t-tul tal-interruzzjoni.

Il-bidu ta' etrasimod jista' jirriżulta fi tnaqqis temporanju fir-rata tat-taħbit tal-qalb u f'dewmien fil-konduzzjoni AV (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Għandu jkun hemm kawtela meta etrasimod jinbeda f'pazjenti li qed jirċievu trattament b'imblokkatur beta minħabba l-potenzjal għal effetti addittivi fuq it-tnaqqis tar-rata tat-taħbit tal-qalb. Għandu jkun hemm l-istess kawtela jekk il-pazjenti jirċievu imblokkaturi tal-kanali tal-calcium, prodotti mediċinali li jtawlu l-QT, sustanzi kontra l-arritmija tal-Klassi Ia u tal-Klassi III (ara sezzjoni 4.5), peress li l-għoti ta' dawn is-sustanzi flimkien ma' etrasimod jista' jwassal għal effetti addittivi.

Jista' jkun hemm bżonn ta' interruzzjoni temporanja tat-trattament b'imblokkatur beta qabel jinbeda etrasimod, skont l-HR (*heart rate*) waqt is-serħan qabel jinbeda etrasimod (ara wkoll is-sezzjoni t'hawn taħt u sezzjoni 4.5).
Jekk l-interruzzjoni tkun meqjusa bħala meħtieġa, it-trattament b'imblokkatur beta jista' jinbeda mill-ġdid skont il-ħin biex tintlaħaq ir-rata tat-taħbit tal-qalb tal-linja bażi. It-trattament b'imblokkaturi beta jista' jinbeda f'pazjenti li qed jirċievu dożi stabbli ta' etrasimod.

Għandu jinkiseb il-parir ta' kardjologu qabel ma jinbeda etrasimod biex jiġu ddeterminati l-proporzjon tal-benefiċċju u r-riskju globali u l-istrateġija ta' monitoraġġ l-aktar xierqa f'pazjenti bil-kondizzjonijiet li ġejjin:

- Titwil sinifikanti tal-QT (QTcF ≥ 450 msec fl-irġiel, ≥ 470 msec fin-nisa).
- Arritmiji li jeħtieġu trattament bi prodotti mediċinali għal kontra l-arritmija ta' Klassi Ia jew Klassi III.
- Mard tal-qalb iskemiku instabbli, storja medika ta' waqfien kardijaku, mard ċerebrovaskulari (li jkun seħħ aktar minn 6 xhur qabel il-bidu tat-trattament), jew pressjoni għolja mhux ikkontrollata.
- Storja medika ta' bradikardija sintomatika, sinkope kardjoġeniku rikorrenti, jew apnea tal-irqad severa mhux ittrattata.

Monitoraġġ tal-ewwel doża f'pazjenti b'ċerti kondizzjonijiet tal-qalb li jkunu hemm minn qabel
Minħabba r-riskju ta' tnaqqis temporanju fir-rata tat-taħbit tal-qalb meta jinbeda etrasimod, hu rrakkomandat li jsir monitoraġġ għal 4 sigħat għal sinjali u sintomi ta' bradikardija sintomatika wara l-ewwel doża f'pazjenti b'rata tat-taħbit tal-qalb waqt is-serħan ta' < 50 bpm, imblokkar AV tat-tieni grad [Mobitz tip I] jew storja medika ta' infart mijokardijaku jew insuffiċjenza tal-qalb (ara sezzjoni 4.3).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati permezz ta' kejl tal-polz u tal-pressjoni tad-demm kull siegħa matul dan il-perjodu ta' 4 sigħat. Huwa rrakkomandat ECG qabel u fit-tmiem ta' dan il-perjodu ta' 4 sigħat.

Huwa rrakkomandat monitoraġġ addizzjonali fil-pazjenti, jekk fit-tmiem tal-perjodu ta' 4 sigħat:

- Ir-rata tat-taħbit tal-qalb tkun < 45 bpm.
- Ir-rata tat-taħbit tal-qalb tkun fl-inqas valur wara d-doża, li tissuġġerixxi li t-tnaqqis massimu fir-rata tat-taħbit tal-qalb jista' jkun li għadu ma seħħx.

- L-ECG turi evidenza ta' bidu ġdid ta' imblokkar AV tat-tieni grad jew ogħla.
- L-intervall tal-QTc ikun ≥ 500 msec.

F'dawn il-każijiet, għandu jinbeda mmaniġġjar xieraq, u l-osservazzjoni għandha titkompla sakemm jgħaddu s-sintomi/is-sejbiet. Jekk ikun meħtieġ trattament mediku, il-monitoraġġ għandu jitkompla matul il-lejl, u perjodu ta' monitoraġġ ta' 4 sigħat għandu jiġi ripetut wara t-tieni doża ta' etrasimod.

<u>Infezzjonijiet</u>

Riskju ta' infezzjonijiet
Etrasimod jikkawża tnaqqis medju fl-għadd ta' limfoċiti fid-demm periferali li jvarja minn 43 sa 55 % tal-valuri fil-linja bażi tul 52 ġimgħa minħabba s-sekwestru riversibbli tal-limfoċiti fit-tessut tal-limfojde (ara sezzjoni 5.1). Etrasimod jista', għalhekk, iżid is-suxxettibbiltà għal infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.8).

Qabel ma jinbeda t-trattament, għandu jinkiseb għadd tad-demm sħiħ (CBC, *complete blood count*) riċenti, inkluż l-għadd tal-limfoċiti (jiġifieri fi żmien 6 xhur jew wara li titwaqqaf it-terapija preċedenti għal UC).

Valutazzjonijiet tas-CBC huma rakkomandati wkoll minn żmien għal żmien matul it-trattament. Għadd assolut tal-limfoċiti ta' < 0.2 x 10^9/L, jekk ikkonfermat, għandu jwassal għal interruzzjoni tat-terapija b'etrasimod sakemm il-livell jilħaq > 0.5 x 10^9/L meta jkun jista' jiġi kkunsidrat il-bidu mill-ġdid ta' etrasimod (ara sezzjoni 4.2).

Il-bidu ta' etrasimod f'pazjenti bi kwalunkwe infezzjoni attiva għandu jiġi ttardjat sakemm l-infezzjoni tgħaddi (ara sezzjoni 4.3).

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw sintomi ta' infezzjoni minnufih lit-tabib tagħhom. Strateġiji effettivi dijanjostiċi u terapewtiċi għandhom jiġu użati f'pazjenti b'sintomi ta' infezzjoni waqt li jkunu qed jingħataw it-terapija.

Jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja, għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni ta' etrasimod.

Peress li l-effetti farmakodinamiċi residwi, bħall-effetti tat-tnaqqis fuq l-għadd ta' limfoċiti periferali, jistgħu jippersistu sa ġimagħtejn wara t-twaqqif ta' etrasimod, il-viġilanza għall-infezzjoni għandha titkompla matul dan il-perjodu (ara sezzjoni 5.1).

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy)
PML hija infezzjoni virali opportunistika tal-moħħ ikkawżata mill-virus ta' John Cunningham (JCV) li normalment isseħħ f'pazjenti li s-sistema immunitarja tagħhom ġiet kompromessa u li tista' twassal għal mewt jew diżabilità severa. Is-sintomi tipiċi assoċjati ma' PML huma diversi, iseħħu fuq perjodu ta' minn jiem sa ġimgħat sħaħ, u jinkludu dgħufija progressiva fuq naħa waħda tal-ġisem jew nuqqas ta' kontroll tajjeb tad-dirgħajn/riġlejn, disturb tal-vista, u tibdil fil-mod kif wieħed jaħseb, fil-memorja, u fl-orjentazzjoni li jwassal għal konfużjoni u tibdil fil-personalità.

PML ġiet irrappurtata f'pazjenti bi sklerożi multipla ttrattati b'modulaturi tar-riċetturi ta' sphingosine-1-phosphate (S1P) u ġiet assoċjata ma' xi fatturi ta' riskju (eż., pazjenti immunokompromessi, politerapija b'immunosoppressanti). It-tobba għandhom joqogħdu attenti għal sintomi kliniċi jew sejbiet newroloġiċi mingħajr spjegazzjoni li jistgħu jissuġġerixxu PML. Jekk ikun hemm suspett ta' PML, it-trattament b'etrasimod għandu jitwaqqaf sakemm il-PML tkun ġiet eskluża b'evalwazzjoni dijanjostika xierqa.

Jekk il-PML tiġi kkonfermata, it-trattament b'etrasimod għandu jitwaqqaf.

Trattament preċedenti u konkomitanti b'terapiji immunosoppressivi antineoplastiċi, b'modulazzjoni tar-rispons immunitarju, jew mingħajr kortikosterojdi
Fi studji kliniċi, il-pazjenti li rċevew etrasimod ma kellhomx jirċievu trattament konkomitanti b'terapiji immunosoppressivi antineoplastiċi, b'modulazzjoni tar-rispons immunitarju, jew mingħajr kortikosterojdi użati għat-trattament ta' UC. Fi studji kliniċi, l-użu konkomitanti tal-kortikosterojdi kien permess; madankollu, id-*data* fit-tul dwar l-użu konkomitanti ta' etrasimod u l-kortikosterojdi hija limitata (ara sezzjoni 5.1).

Terapiji antineoplastiċi, terapiji li jimmodulaw ir-rispons immunitarju, jew terapiji immunosoppressivi (inklużi l-kortikosterojdi) għandhom jingħataw flimkien b'kawtela minħabba r-riskju ta' effetti addittivi fuq is-sistema immunitarja matul terapija bħal din (ara sezzjoni 4.5).

Meta taqleb għal etrasimod minn terapiji immunosoppressivi, għandu jiġi kkunsidrat it-tul tal-effetti u l-mekkaniżmu ta' azzjoni biex tevita effetti addittivi mhux intenzjonati fuq is-sistema immunitarja. Jista' jkun hemm bżonn li jiġi applikat perjodu xieraq ta' tneħħija.

Tilqim
M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja tat-tilqim f'pazjenti li jkunu qed jieħdu etrasimod. It-tilqim jista' jkun inqas effettiv jekk jingħata waqt it-trattament b'etrasimod. Jekk ikun meħtieġ tilqim b'vaċċini ħajjin attenwati, dawn għandhom jingħataw mill-inqas 4 xhur qabel jinbeda etrasimod. L-użu ta' vaċċini ħajjin attenwati matul u għal mill-inqas ġimagħtejn wara t-trattament b'etrasimod għandu jiġi evitat.

Huwa rrakkomandat li t-tilqim jiġi aġġornat bi qbil mal-linji gwida attwali dwar it-tilqim qabel ma tinbeda t-terapija b'etrasimod.

<u>Ħsara fil-fwied</u>

Żidiet fl-aminotransferases jistgħu jseħħu f'pazjenti li jkunu qed jirċievu etrasimod (ara sezzjoni 4.8). Il-livelli reċenti tat-transaminases u l-bilirubin (jiġifieri, fl-aħħar 6 xhur) għandhom ikunu disponibbli qabel ma jinbeda t-trattament b'etrasimod.

Fin-nuqqas ta' sintomi kliniċi, il-livelli tat-transaminases u l-bilirubin fil-fwied għandhom jiġu mmonitorjati fl-1, it-3, is-6, id-9 u t-12-il xahar tat-terapija u minn żmien għal żmien wara.

Pazjenti li jiżviluppaw sintomi li jissuġġerixxu disfunzjoni fil-fwied, bħal dardir, rimettar, uġigħ addominali, għeja, anoressija, jew suffejra u/jew awrina skura mhux spjegati, għandu jkollhom l-enzimi tal-fwied iċċekkjati. Etrasimod għandu jitwaqqaf jekk tiġi kkonfermata ħsara sinifikanti fil-fwied (pereżempju, il-livell ta' alanine aminotransferase (ALT) jaqbeż 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, *upper limit of normal*) u l-bilirubin totali jaqbeż id-doppju tal-ULN).

Il-bidu mill-ġdid tat-terapija se jiddependi fuq jekk tkunx determinata kawża oħra tal-ħsara fil-fwied u fuq il-benefiċċji lill-pazjent tal-bidu mill-ġdid tat-terapija b'etrasimod kontra r-riskji tar-rikorrenza tad-disfunzjoni fil-fwied. Avolja m'hemmx *data* li tistabbilixxi li pazjenti li diġà għandhom mard tal-fwied jinsabu f'aktar riskju li jkollhom valuri elevati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied waqt li qed jieħdu etrasimod, wieħed għandu joqgħod attent f'pazjenti bi storja medika ta' mard tal-fwied sinifikanti.

<u>Żieda fil-pressjoni tad-demm</u>

Fi studji kliniċi, pressjoni għolja kienet irrappurtata b'mod aktar frekwenti f'pazjenti ttrattati b'etrasimod milli f'pazjenti ttrattati bi plaċebo (ara sezzjoni 4.8). Il-pressjoni tad-demm għandha tiġi mmonitorjata matul it-trattament b'etrasimod u mmaniġġjata b'mod xieraq.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Abbażi ta' studji fuq l-annimali, etrasimod jista' jikkawża ħsara lill-fetu (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3). Minħabba r-riskju għall-fetu, etrasimod huwa kontraindikat waqt it-tqala u għal nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhumiex qed jużaw kontraċettiv effettiv (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6). Qabel il-bidu tat-trattament, in-nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jiġu informati dwar dan ir-riskju għall-fetu, irid ikollhom test negattiv tat-tqala u jridu jużaw kontraċettiv effettiv matul it-trattament u sa mill-inqas 14-il jum wara li jitwaqqaf it-trattament (ara sezzjoni 4.6).

Edema makulari

Il-modulaturi tar-riċetturi ta' S1P, inkluż etrasimod, ġew assoċjati ma' żieda fir-riskju ta' edema makulari. Edema makulari b'sintomi viżwali jew mingħajrhom ġiet irrappurtata f'0.3% tal-pazjenti ttrattati b'Velsipity.

Pazjenti bi storja medika ta' dijabete mellitus, uveite u/jew mard tar-retina sottostanti/koeżistenti huma f'riskju miżjud ta' edema makulari matul it-terapija b'etrasimod (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li dawn il-pazjenti ssirilhom evalwazzjoni oftalmika qabel il-bidu tat-trattament b'etrasimod u jkollhom evalwazzjonijiet ta' segwitu waqt li jkunu qed jirċievu t-terapija.

F'pazjenti mingħajr il-fatturi ta' riskju msemmija hawn fuq, huwa rakkomandat li ssir evalwazzjoni oftalmika tal-fundus, inkluża l-makula, fi żmien 3-4 xhur wara l-bidu tat-trattament b'etrasimod (il-każijiet irrappurtati b'etrasimod seħħew f'dan il-perjodu ta' żmien) u fi kwalunkwe ħin jekk ikun hemm bidla fil-vista waqt li jkun qed jittieħed etrasimod.

Pazjenti li jkollhom sintomi viżwali ta' edema makulari għandhom jiġu evalwati u, jekk din tkun ikkonfermata, it-trattament b'etrasimod għandu jitwaqqaf. Deċiżjoni dwar jekk etrasimod għandux jerġa' jinbeda wara li tgħaddi trid tikkunsidra l-benefiċċji u r-riskji potenzjali għall-pazjent individwali.

Tumuri malinni

Każijiet ta' tumuri malinni (inkluż tumuri malinni tal-ġilda) ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'modulaturi tar-riċetturi ta' S1P. Jekk tiġi osservata leżjoni suspettuża tal-ġilda, din għandha tiġi evalwata minnufih.

Minħabba li hemm riskju potenzjali ta' tkabbir malinn fil-ġilda, pazjenti ttrattati b'etrasimod għandhom jitwissew kontra l-esponiment għar-raġġi tax-xemx mingħajr protezzjoni. Dawn il-pazjenti m'għandhomx jingħataw fototerapija konkomitanti b'radjazzjoni ta' UV-B jew fotokimoterapija PUVA.

Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*)

Każijiet rari ta' PRES ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu modulaturi tar-riċetturi ta' S1P. Jekk pazjent ittrattat b'etrasimod jiżviluppa kwalunkwe sintomu/sinjal newroloġiku jew psikjatriku (eż., defiċits konjittivi, bidliet fl-imġiba, disturbi kortikali fil-vista, jew kwalunkwe sintomu/sinjal kortikali newroloġiku ieħor), kwalunkwe sintomu/sinjal li jissuġġerixxi żieda fil-pressjoni intrakranjali, jew deterjorament newroloġiku aċċellerat, it-tabib għandu minnufih jiskeda eżami fiżiku u newroloġiku sħiħ u għandu jikkunsidra eżami bl-MRI. Is-sintomi ta' PRES normalment huma riversibbli imma jistgħu jiżviluppaw f'puplesija iskemika jew emorraġija ċerebrali. Ittardjar fid-dijanjosi u t-trattament jistgħu jwasslu għal konsegwenzi newroloġiċi permanenti. Jekk ikun hemm suspett ta' PRES, it-trattament b'etrasimod għandu jitwaqqaf.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra, polimorfiżmu ta' CYP2C9

Etrasimod m'għandux jingħata flimkien ma' sustanza terapewtika jew kombinazzjoni ta' sustanzi li huma inibituri moderati sa qawwija ta' tnejn jew aktar mill-enzimi CYP li ġejjin (CYP2C8, CYP2C9, u CYP3A4) minħabba r-riskju ta' żieda fl-esponiment għal etrasimod (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ta' etrasimod mhuwiex rakkomandat meta jingħata flimkien ma' sustanza terapewtika jew kombinazzjoni ta' sustanzi li huma indutturi moderati sa qawwija ta' tnejn jew aktar mill-enizimi CYP li ġejjin (CYP2C8, CYP2C9, u CYP3A4) minħabba r-riskju ta' tnaqqis fl-esponiment għal etrasimod (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ta' etrasimod mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li huma magħrufa jew issuspettati li huma metabolizzaturi dgħajfa fir-rigward ta' CYP2C9 (< 5% tal-popolazzjoni) u li jieħdu prodotti mediċinali li huma inibituri moderati jew qawwija ta' CYP2C8 u/jew CYP3A4 minħabba r-riskju ta' żieda fl-esponiment ta' etrasimod (ara sezzjoni 4.5).

Effetti respiratorji

Tnaqqis fil-volum espiratorju assolut furzat fuq medda ta' sekonda (FEV_1, *forced expiratory volume over 1 second*) u l-kapaċità vitali furzata (FVC, *forced vital capacity*) ġew osservati f'pazjenti ttrattati b'modulaturi tar-riċetturi ta' S1P, inkluż etrasimod. Etrasimod għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard respiratorju sever (eż., fibrożi pulmonari, ażżma, u mard kroniku ostruttiv fil-pulmun).

Eċċipjenti

Tartrazine
Dan il-prodott mediċinali fih tartrazine (E102), li tista' tikkawża reazzjonijiet allerġiċi.

Kontenut tas-sodium
Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effett ta' inibituri ta' CYP2C8, CYP2C9, u CYP3A4 fuq etrasimod

L-għoti ta' etrasimod flimkien ma' fluconazole fi stat fiss (inibitur moderat ta' CYP2C9 u CYP3A4) żied l-esponiment (AUC) ta' etrasimod b'84%. L-għoti ta' etrasimod flimkien ma' sustanza terapewtika jew kombinazzjoni ta' sustanzi li huma inibituri moderati sa qawwija ta' tnejn jew aktar mill-enzimi CYP li ġejjin (CYP2C8, CYP2C9, u CYP3A4) (eż., fluconazole) iżid l-esponiment ta' etrasimod u mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Effett ta' indutturi ta' CYP2C8, CYP2C9 , u CYP3A4 fuq etrasimod

L-għoti ta' etrasimod flimkien ma' rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A4, moderat ta' CYP2C8, u ta' CYP2C9) żied l-esponiment (AUC) ta' etrasimod b'49 %. L-għoti ta' etrasimod flimkien ma' sustanza terapewtika jew kombinazzjoni ta' sustanzi li huma indutturi moderati sa qawwija ta' tnejn jew aktar mill-enzimi CYP li ġejjin (CYP2C8, CYP2C9, u CYP3A4) (eż., rifampicin, enzalutamide) inaqqas l-esponiment ta' etrasimod u mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Effett ta' polimorfiżmu ta' CYP2C9

Minħabba l-potenzjal għal żieda fl-esponiment ta' etrasimod, l-għoti flimkien ta' etrasimod f'pazjenti li huma magħrufa jew issuspettati li huma metabolizzaturi dgħajfa fir-rigward ta' CYP2C9 (< 5% tal-popolazzjoni) u li jieħdu prodotti mediċinali li huma inibituri moderati jew qawwija ta' CYP2C8 u/jew CYP3A4 mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Imblokkaturi beta u imblokkaturi tal-kanali tal-calcium

Il-bidu ta’ imblokkatur beta ma’ trattament stabbli ta’ etrasimod ma ġiex studjat.

L-effett tal-għoti ta’ etrasimod flimkien ma’ imblokkatur tal-kanali tal-calcium ma ġiex studjat.

Hija rrakkomandata l-kawtela għal pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali li jbaxxu r-rata tat-taħbit tal-qalb jew il-konduzzjoni atrijuventrikulari minħabba l-effetti addittivi potenzjali fuq it-tnaqqis tar-rata tal-qalb (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali kontra l-arritmija, prodotti mediċinali li jtawlu l-QT, prodotti mediċinali li jistgħu jnaqqsu r-rata tat-taħbit tal-qalb

Etrasimod ma ġiex studjat f’pazjenti li kienu qed jieħdu prodotti mediċinali li jtawlu l-QT.

Il-prodotti mediċinali kontra l-arritmija tal-Klassi Ia (eż., quinidine, procainamide) u tal-Klassi III (eż., amiodarone, sotalol) ġew assoċjati ma’ każijiet ta’ Torsades de Pointes f’pazjenti bi bradikardija. Jekk it-trattament b’etrasimod jiġi kkunsidrat f’pazjenti fuq prodotti mediċinali kontra l-arritmija tal-Klassi Ia jew tal-Klassi III, għandu jitfittex parir minn kardjologu (ara sezzjoni 4.4).

Minħabba l-effetti addittivi potenzjali fuq ir-rata tat-taħbit tal-qalb, jekk jiġi kkunsidrat li jinbeda t-trattament b’etrasimod f’pazjenti fuq prodotti mediċinali li jtawlu l-QT, għandu jitfittex parir minn kardjologu (ara sezzjoni 4.4).

Terapiji immunosoppressivi antineoplastiċi, li jimmodulaw ir-rispons immunitarju, jew mingħajr kortikosterojdi

Etrasimod ma ġiex studjat flimkien ma’ terapiji immunosoppressivi antineoplastiċi, li jimmodulaw ir-rispons immunitarju, jew mingħajr kortikosterojdi. Għandu jkun hemm kawtela waqt l-għoti fl-istess ħin minħabba r-riskju ta’ effetti addittivi fuq is-sistema immunitarja waqt terapija bħal din u fil-ġimgħat wara l-għoti (ara sezzjoni 4.4).

Tilqim

It-tilqim jista’ jkun inqas effettiv jekk jingħata waqt u sa ġimagħtejn wara t-twaqqif tat-trattament b’etrasimod. L-użu ta’ vaċċin ħaj attenwat jista’ jinvolvi riskju ta’ infezzjoni u għalhekk għandu jiġi evitat matul it-trattament b’etrasimod u għal ġimagħtejn wara t-twaqqif tat-trattament b’etrasimod (ara sezzjoni 4.4).

Kontraċettivi orali

Ma ġew osservati l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta’ kontraċettiv orali li fih 30 mcg ta’ ethinyl oestradiol u 150 mcg ta’ levonorgestrel meta jingħata flimkien ma’ etrasimod. L-għoti ta’ etrasimod flimkien ma’ kontraċettiv orali li fih ethinyl oestradiol u levonorgestrel iżid il-valuri tal-AUC tal-ethinyl oestradiol u levonorgestrel b’madwar 24% u 32%, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta’ interazzjoni twettqu biss f’adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa

Velsipity huwa kontraindikat għal nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhumiex qed jużaw kontraċettiv effettiv (ara sezzjoni 4.3). Għalhekk, qabel jinbeda t-trattament f'nisa li jistgħu joħorġu tqal, irid ikun disponibbli test tat-tqala b'riżultat negattiv u għandhom jingħataw pariri dwar ir-riskju serju għall-fetu. Minħabba ż-żmien meħtieġ biex etrasimod jiġi eliminat mill-ġisem wara li jitwaqqaf it-trattament, ir-riskju potenzjali għall-fetu jista' jippersisti u n-nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċettiv effettiv matul it-trattament b'etrasimod u sa 14-il jum wara li jitwaqqaf it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Huma inklużi wkoll miżuri speċifiċi fil-lista ta' kontroll għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa. Dawn il-miżuri jridu jiġu implimentati qabel ma etrasimod jiġi preskritt lil pazjenti nisa u matul it-trattament.

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm data limitata dwar l-użu ta' etrasimod f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-esperjenza klinika b'modulatur ieħor tar-riċetturi ta' sphingosine-1-phosphate indikat riskju darbtejn ogħla ta' malformazzjonijiet konġenitali maġġuri meta jingħata waqt it-tqala meta mqabbel mar-rata osservata fil-popolazzjoni ġenerali. Abbażi tal-esperjenza fil-bniedem, etrasimod jista' jikkawża malformazzjonijiet konġenitali meta jingħata matul l-ewwel trimestru tat-tqala. Ġie rrappurtat każ wieħed ta' foramen ovale patenti fl-istudji kliniċi b'etrasimod. Id-data limitata fil-bniedem disponibbli għal etrasimod ukoll tissuġġerixxi żieda fir-riskju ta' eżiti tat-tqala anormali. Konsegwentament, Velsipity huwa kontraindikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Etrasimod għandu jitwaqqaf mill-inqas 14-il jum qabel ma tkun ippjanata tqala (ara sezzjoni 4.4). Jekk mara toħroġ tqila waqt it-trattament, etrasimod għandu jitwaqqaf immedjatament. Għandu jingħata parir mediku dwar ir-riskju ta' effetti ta' ħsara lill-fetu assoċjati mat-trattament u għandhom isiru eżamijiet ta' segwitu.

Treddigħ

Mhuwiex magħruf jekk etrasimod jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studju f'firien li qed ireddgħu indika l-eliminazzjoni ta' etrasimod fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Etrasimod m'għandux jintuża waqt it-treddigħ.

Fertilità

L-effett ta' etrasimod fuq il-fertilità fil-bniedem ma ġiex evalwat. Fi studji f'annimali, ma ġewx osservati effetti avversi fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Etrasimod m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

Madankollu, pazjenti li jesperjenzaw sturdament wara li jieħdu etrasimod għandhom joqogħdu lura milli jsuqu jew iħaddmu magni sakemm l-isturdament jgħaddi (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu limfopenija (11%) u wġigħ ta' ras (7%).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti ttrattati b'etrasimod huma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC, *system organ class*) u l-kategorija tal-frekwenza. F'kull SOC u sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi (SOC)	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina[a], infezzjoni fil-parti t'isfel tal-passaġġ respiratorju[b]	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Limfopenija[c]	Newtropenija[d]	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Iperkolesterolemija[e]	
Disturbi fis-sistema nervuża		Uġigħ ta' ras, sturdament	
Disturbi fl-għajnejn		Indeboliment tal-vista[f]	Edema makulari
Disturbi fil-qalb		Bradikardija[g]	Imblokkar atrijuventrikulari[h]
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-enzimi tal-fwied[i]	

[a]Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina tinkludi infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina u ċistite.

[b] Infezzjoni fil-parti t'isfel tal-passaġġ respiratorju tinkludi bronkite u pulmonite.

[c] Limfopenija tinkludi limfopenija, tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti, u tnaqqis fil-perċentwal tal-limfoċiti.

[d] Newtropenja tinkludi newtropenja u għadd imnaqqas ta' newtrofili.

[e] Iperkolesterolemija tinkludi iperkolesterolemija u żieda fil-kolesterol fid-demm.

[f] Indeboliment fil-vista jinkludi indeboliment fil-vista u vista mċajpra.

[g] Bradikardija tinkludi bradikardija u bradikardija tas-sinus. Ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" hawn taħt.

[h] Imblukkar atrijuventrikulari jinkludi Mobitz tip I tal-ewwel jew tat-tieni grad. Ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" hawn taħt.

[i]Żieda fl-enzima tal-fwied tinkludi żieda fil-gamma glutamyl transferase, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-enzima epatika, funzjoni epatika anormali, disturb tal-fwied, test tal-funzjoni tal-fwied anormali, u transaminases miżjuda

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Bradiarritmija

F'ELEVATE UC 52 u ELEVATE UC 12, bradikardija kienet irrappurtata bħala avveniment avvers fil-jum tal-bidu tat-trattament f'1.5% tal-pazjenti ttrattati b'etrasimod. F'Jum 2, bradikardija kienet irrappurtata bħala avveniment avvers f'0.4% tal-pazjenti ttrattati b'etrasimod. Il-bradikardija ġiet irreġistrata b'mod aktar frekwenti fuq monitoraġġ tal-ECG (ara sezzjoni 5.1).

F'ELEVATE UC 52 u ELEVATE UC 12, fil-jum tal-bidu tat-trattament, ġew irrappurtati avvenimenti ta' imblokkar AV ta' Mobitz tip I tal-ewwel jew tat-tieni grad bħala avveniment avvers f'0.6% tal-pazjenti ttrattati b'etrasimod. Avvenimenti ta' imblokkar AV kienu fil-biċċa l-kbira temporanji u

mingħajr sintomi. It-titwil tal-intervall PR ġie rreġistrat b'mod aktar frekwenti fuq monitoraġġ tal-ECG (ara sezzjoni 5.1).

Infezzjonijiet
F'ELEVATE UC 52 u ELEVATE UC 12, ir-rata globali ta' infezzjonijiet u r-rata ta' infezzjonijiet serji f'pazjenti ttrattati b'etrasimod kienet komparabbli ma' dik f'pazjenti li rċevew plaċebo (18.8% vs 17.7% u 0.6% vs 1.9%, rispettivament).

Tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti fid-demm u fl-għadd ta' newtrofili
Etrasimod jimblokka parzjalment u b'mod riversibbli l-kapaċità tal-limfoċiti li joħorġu mill-organi limfojdi, u b'hekk inaqqas in-numru ta' limfoċiti fid-demm periferali (ara sezzjoni 5.1). Il-proporzjon ta' pazjenti ttrattati b'etrasimod li kellhom għadd ta' limfoċiti ta' anqas minn 0.2 x 10^9/L kien ta' 3.5% f'ELEVATE UC 52 u ELEVATE UC 12. Dawn l-avvenimenti ma wasslux għat-twaqqif tat-trattament. Etrasimod ikkawża tnaqqis riversibbli fl-għadd ta' newtrofili; il-proporzjon ta' pazjenti ttrattati b'etrasimod li esperjenzaw għadd ta' newtrofili inqas minn 0.5 x 109/L kien ta' 0.2 % f'ELEVATE UC 52 u ELEVATE UC 12. Dawn l-avvenimenti ma wasslux għal twaqqif tat-trattament.

Żieda fl-enżimi tal-fwied
F'ELEVATE UC 52 u ELEVATE UC 12, żidiet ta' ALT għal 5 darbiet u 3 darbiet l-ULN jew aktar seħħew f'0.9% u 4.0% tal-pazjenti ttrattati b'etrasimod, rispettivament.

Il-maġġoranza (75%) tal-pazjenti b'ALT ta' aktar minn 3 darbiet l-ULN komplew it-trattament b'etrasimod b'valuri li reġgħu lura għal inqas minn 3 darbiet l-ULN waqt it-trattament.

B'mod ġenerali, il-perċentwal ta' twaqqif minħabba żidiet fl-enzimi tal-fwied kien ta' 0.4% f'pazjenti ttrattati b'etrasimod.

Żieda fil-pressjoni tad-demm
F'ELEVATE UC 52 u ELEVATE UC 12, il-pazjenti ttrattati b'etrasimod kellhom żieda medja ta' madwar 1 sa 4 mm Hg fil-pressjoni sistolika tad-demm u madwar 1 sa 2 mm Hg fil-pressjoni dijastolika tad-demm. Iż-żieda nstabet l-ewwel wara ġimagħtejn ta' trattament u baqgħet fil-medda medja speċifikata fiż-żidiet fil-pressjoni tad-demm matul it-trattament. Pressjoni għolja ġiet irrappurtata bħala reazzjoni avversa fi 2.1% tal-pazjenti ttrattati b'etrasimod. L-avvenimenti kollha kienu ta' severità ħafifa sa moderata.

Edema makulari
F'ELEVATE UC 52 u ELEVATE UC 12, edema makulari kienet irrappurtata f'0.4% tal-pazjenti ttrattati b'etrasimod.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

F'pazjenti b'doża eċċessiva ta' etrasimod, għandhom jiġu mmonitorjati s-sinjali u s-sintomi ta' bradikardija, li jistgħu jinkludu monitoraġġ matul il-lejl. Għandu jsir kejl regolari tar-rata tat-taħbit tal-qalb, tal-pressjoni tad-demm, u ECGs. M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal etrasimod. It-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb indott minn etrasimod jista' jitreġġa' lura b'atropine parenterali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, modulaturi tar-riċettur ta' sphingosine 1-phosphate (S1P), etrasimod Kodiċi ATC: L04AE05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Etrasimod huwa modulatur tar-riċetturi ta' sphingosine-1-phosphate (S1P) li jintrabat mar-riċetturi ta' S1P 1, 4 u 5 ($S1P_{1,4,5}$) u huwa agonist ibbilanċjat tal-proteina G u beta-arrestin f'$S1P_1$. Etrasimod għandu attività minima fuq $S1P_3$ u l-ebda attività fuq $S1P_2$. Etrasimod m'għandu l-ebda attività fuq $S1P_2$ jew $S1P_3$. Etrasimod jimblokka parzjalment u b'mod riversibbli l-kapaċità tal-limfoċiti li joħorġu mill-organi limfojdi, u b'hekk inaqqas in-numru ta' limfoċiti fid-demm periferali u b'dan il-mod ibaxxi l-għadd ta' limfoċiti attivati fit-tessut.

Il-mekkaniżmu li bih etrasimod jeżerċita effetti terapewtiċi f'UC mhuwiex magħruf, imma jista' jinvolvi t-tnaqqis tal-migrazzjoni tal-limfoċiti għas-siti tal-infjammazzjoni. It-tnaqqis tal-limfoċiti indott minn etrasimod fiċ-ċirkolazzjoni periferali għandu effetti differenzjali fuq is-sottopopolazzjonijiet tal-lewkoċiti, bi tnaqqis akbar fiċ-ċelloli involuti fir-rispons immunitarju adattiv magħruf li huwa involut fl-ixprunar tal-patoloġija tal-UC. Etrasimod għandu impatt minimu fuq iċ-ċelloli involuti fir-rispons immunitarju intrinsiku, li jikkontribwixxu għall-immunosorveljanza.

Effetti farmakodinamiċi

Rata u ritmu tat-taħbit tal-qalb
Etrasimod jista' jirriżulta fi tnaqqis temporanju fir-rata tat-taħbit tal-qalb u fil-konduzzjoni AV mal-bidu tat-trattament (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). F'Jum 1, f'pazjenti b'UC minn ELEVATE UC 52 u ELEVATE UC 12, 33 % tal-individwi kellhom bradikardija (HR nadir taħt 60 bpm fl-ewwel 4 sigħat), jew bradikardija sinifikanti fi 2.5 % (HR nadir taħt 50 bpm). L-ebda pazjent ma kellu HR < 40 bpm wara l-ewwel doża. L-akbar tnaqqis medju fir-rata tat-taħbit tal-qalb kien osservat f'Siegħa 2 jew 3 wara d-doża. F'Jum 1, il-bidla medja (SD) fl-intervall PR minn qabel id-doża għal 4 sigħat wara d-doża b'etrasimod kienet ta' 5.5 msec (18.84). It-titwil tal-intervall PR ta' > 200 msec ġie rreġistrat fuq l-ECG f'5.1 % u titwil ta' grad ogħla (> 230 msec) f'1.8 % tal-individwi.

Tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti fid-demm u fl-għaħdd ta' newtrofili
Fi studji kliniċi kkontrollati, l-għadd medju ta' limfoċiti naqas għal madwar 50% tal-linja bażi wara ġimagħtejn (għadd medju ta' limfoċiti fid-demm ta' bejn wieħed u ieħor 0.9 x 10^9/L) b'mod konsistenti mal-mekkaniżmu ta' azzjoni, u l-għadd imnaqqas ta' limfoċiti nżamm matul it-trattament ta' darba kuljum b'etrasimod. Ġie osservat tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili fl-istudji kliniċi osservati b'etrasimod, l-għadd medju ta' newtrofili ġeneralment kien fil-medda normali waqt it-trattament b'etrasimod. Inżamm għadd aktar baxx ta' newtrofili fuq trattament b'etrasimod u kien riversibbli mat-twaqqif tat-trattament.

Is-subsettijiet taċ-ċelloli B tad-demm periferali [$CD19^+$] u ċ-ċelloli T [$CD3^+$], T-helpers [$CD3^+CD4^+$], u T ċitotossiċi [$CD3^+CD8^+$] tnaqqsu kollha, filwaqt li ċ-ċelloli naturali qattiela u l-monoċiti ma tnaqqsux. Iċ-ċelloli T-helper kienu aktar sensittivi għall-effetti ta' etrasimod miċ-ċelloli T ċitotossiċi.

L-għadd assolut tal-limfoċiti fid-demm periferali reġa' lura għall-medda normali f'90% tal-pazjenti fi żmien ġimgħa sa ġimagħtejn minn meta twaqqfet it-terapija abbażi ta' mudell farmakokinetiku/farmakodinamiku tal-popolazzjoni.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' etrasimod ġiet evalwata f'2 studji kliniċi li fihom il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, u kkontrollati bi plaċebo (ELEVATE UC 52 u ELEVATE UC 12) f'pazjenti b'età minn 16 sa 80 sena b'kolite ulċerattiva attiva minn moderata sa severa.

Iż-żewġ studji kienu jinkludu pazjenti li kellhom rispons inadegwat, telf ta' rispons, jew intolleranza għal waħda jew aktar mill-għażliet ta' trattament li ġejjin: aminosalicylates orali, kortikosterojdi, thiopurines, inibituri ta' Janus kinase (JAK), jew prodott mediċinali bijoloġiku (eż., imblokkatur ta' TNF, anti-integrin, anti-IL12/23). Il-pazjenti rreġistrati kellhom UC ikkonfermata permezz ta' endoskopija u istopatoloġija bil-firxa tal-marda tkun ta' ≥ 10 cm mix-xifer anali. Il-pazjenti bi proktite iżolata ġew inklużi wkoll fl-istudju sakemm kienu jissodisfaw il-kriterji l-oħra kollha tal-inklużjoni.

Il-pazjenti rreġistrati kellhom punteġġ Mayo modifikat (mMS, modified Mayo score) ta' 4 sa 9 b'punteġġ tal-endoskopija (ES, endoscopy score) ta' ≥ 2 u sottopunteġġ ta' ħruġ tad-demm mir-rektum (RB, rectal bleeding) ta' ≥ 1. L-evalwazzjoni primarja kienet ibbażata fuq il-popolazzjoni b'mMS ta' 5 sa 9. Il-pazjenti rreġistrati fiż-żewġ studji kellhom età medja ta' 40 sena bi 3 (0.4%) pazjenti li kellhom inqas minn 18-il sena u 45 (6%) pazjent li kellhom 65 sena jew aktar; 57% kienu rġiel, 82% kienu Bojod, u 13% kienu Asjatiċi.

Il-pazjenti f'dawn l-istudji setgħu kienu rċevew it-terapiji konkomitanti għal UC li ġejjin: dożi stabbli ta' kuljum ta' aminosalicylates orali u/jew kortikosterojdi orali (≤ 20 mg prednisone, ≤ 9 mg budesonide, jew sterojde ekwivalenti). It-trattament konkomitanti b'immunomodulaturi, terapiji bijoloġiċi, 5-ASA mir-rektum, jew kortikosterojdi mir-rektum ma kienx permess.

ELEVATE UC 52

ELEVATE UC 52 kien studju li sar permezz ta' trattament mill-bidu sal-aħħar, b'total ta' 433 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu etrasimod 2 mg jew plaċebo bi proporzjon ta' 2:1 mogħti mill-ħalq darba kuljum. Il-pazjenti baqgħu fuq it-trattament assenjat lilhom għat-tul kollu tal-istudju.

Fil-linja bażi, il-pazjenti rreġistrati kellhom mMS medjan ta' 7, 8% tal-pazjenti rreġistrati kellhom proktite iżolata. Total ta' 30% tal-pazjenti kellhom esponiment minn qabel għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/inibituri ta' JAK; total ta' 14% tal-pazjenti kellhom esponiment għal > 1 prodott mediċinali bijoloġiku/inibitur ta' JAK u 11% tal-pazjenti kellhom esponiment minn qabel għal anti-integrins. Fil-linja bażi, 77% tal-pazjenti kienu qed jirċievu aminosalicylates orali u 31% tal-pazjenti kienu qed jirċievu kortikosterojdi orali.

Il-punti aħħarin koprimarji kienu l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni klinika f'Ġimgħa 12 u f'Ġimgħa 52, b'remissjoni klinika definita bħala sottopunteġġ tal-frekwenza tal-ippurgar (SF, stool frequency) ta' 0 (jew 1 bi tnaqqis ta' ≥ punt 1 mil-linja bażi), sottopunteġġ RB ta' 0, u ES ≤ 1 (minbarra l-frijabbiltà). Il-punti aħħarin sekondarji kienu jinkludu l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu titjib endoskopiku, remissjoni sintomatika, fejqan tal-mukoża, rispons kliniku, remissjoni klinika mingħajr kortikosterojdi, u remissjoni klinika sostnuta. L-analiżi primarja twettqet f'Ġimgħa 12 u f'Ġimgħa 52 f'pazjenti b'marda attiva minn moderata sa severa, definita bħala mMS ta' 5 sa 9 (ara Tabella 2).

Mill-433 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali, 91.7% u 86.1% tal-pazjenti temmew Ġimgħa 12 fil-grupp ta' etrasimod u tal-plaċebo, rispettivament. F'Ġimgħa 12, pazjenti mingħajr ebda titjib mil-linja bażi jew li ssodisfaw il-kriterji tal-aggravar tal-mard setgħu jieqfu mill-istudju skont id-diskrezzjoni tal-investigatur u setgħu jkomplu fl-istudju ta' estensjoni open-label. F'dan l-istudju li sar permezz ta' trattament mill-bidu sal-aħħar, 55.7% u 31.9% temmew it-trattament ta' Ġimgħa 52 fil-grupp ta' etrasimod u tal-plaċebo, rispettivament.

Proporzjon akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti ttrattati b'etrasimod kisbu remissjoni klinika, titjib endoskopiku, remissjoni sintomatika, u fejqan tal-mukoża f'Ġimgħa 12 u f'Ġimgħa 52, remissjoni klinika mingħajr kortikosterojdi u remissjoni klinika sostnuta f'Ġimgħa 52, meta mqabbla mal-plaċebo (ara Tabella 2).

Tabella 2: Proporzjon ta' pazjenti li ssodisfaw il-punti aħħarin tal-effikaċja f'Ġimgħa 12 u f'Ġimgħa 52 f'ELEVATE UC 52

	Plaċebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Differenza fit-trattament (CI ta' 95%)[a]
	n	%	n	%	
Punti aħħarin f'Ġimgħa 12					
Remissjoni klinika[b]	**10**	**7%**	**74**	**27%**	**20% (13%, 27%)[l]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	9/93	10%	60/194	31%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	1/42	2%	14/80	18%	
Titjib endoskopiku[c]	**19**	**14%**	**96**	**35%**	**21% (13%, 29%)[l]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	17/93	18%	76/194	39%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	2/42	5%	20/80	25%	
Remissjoni sintomatika[d]	**29**	**22%**	**126**	**46%**	**25% (15%, 34%)[l]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	22/93	24%	101/194	52%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	7/42	17%	25/80	31%	
Fejqan tal-mukoża[e]	**6**	**4%**	**58**	**21%**	**17% (11%, 23%)[l]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	6/93	7%	47/194	24%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	0/42	0%	11/80	14%	
Rispons kliniku[f]	**46**	**34%**	**171**	**62%**	**28% (19%, 38%)[l]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	35/93	38%	132/194	68%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	11/42	26%	39/80	49%	

	Plaċebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Differenza fit-trattament (CI ta' 95%)[a]
	n	%	n	%	
Punti aħħarin f'Ġimgħa 52					
Remissjoni klinika[b]	**9**	**7%**	**88**	**32%**	**25% (18%, 32%)[l]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	7/93	8%	71/194	37%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	2/42	5%	17/80	21%	
Titjib endoskopiku[c]	**14**	**10%**	**102**	**37%**	**27% (19%, 34%)[l]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	12/93	13%	78/194	40%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	2/42	5%	24/80	30%	
Remissjoni sintomatika[d]	**25**	**19%**	**119**	**43%**	**25% (16%, 34%)[l]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	19/93	20%	97/194	50%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	6/42	14%	22/80	28%	
Fejqan tal-mukoża[e]	**11**	**8%**	**73**	**27%**	**18% (11%, 25%)[l]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	10/93	11%	55/194	28%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	1/42	2%	18/80	23%	
Rispons kliniku[f]	**31**	**23%**	**132**	**48%**	**25% (16%, 34%)[l]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	25/93	27%	103/194	53%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	6/42	14%	29/80	36%	
Remissjoni klinika sostnuta[g]	**3**	**2%**	**49**	**18%**	**16% (11%, 21%)[l]**

	Plaċebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Differenza fit-trattament (CI ta' 95%)[a]
	n	%	n	%	
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	2/93	2%	41/194	21%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	1/42	2%	8/80	10%	
Remissjoni klinika mingħajr kortikosterojdi[h]	**9**	**7%**	**88**	**32%**	**25% (18%, 32%)[l]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	7/93	8%	71/194	37%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	2/42	5%	17/80	21%	
Remissjoni klinika mingħajr kortikosterojdi fost pazjenti ttrattati b'kortikosterojdi fil-linja bażi[i]	3/40	8%	27/87	31%	**23% (10%, 36%)[l]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	2/26	8%	22/59	37%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	1/14	7%	5/28	18%	
Remissjoni sintomatika mingħajr kortikosterojdi[j]	25	19%	119	43%	**25% (16%, 34%)[l]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	19/93	20%	97/194	50%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	6/42	14%	22/80	28%	
Titjib endoskopiku mingħajr kortikosterojdi[k]	14	10%	101	37%	**26% (19%, 34%)[l]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	12/93	13%	78/194	40%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/ inibituri ta' JAK	2/42	5%	23/80	29%	

[a] Differenza fit-trattament (aġġustata għal fatturi ta' stratifikazzjoni ta' esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/inibituri ta' JAK, użu ta' kortikosterojdi fil-linja bażi, u grupp ta' mMS fil-linja bażi).
[b] Ir-remissjoni klinika kienet definita bħala sottopunteġġ SF ta' 0 (jew 1 bi tnaqqis ta' ≥ punt 1 mil-linja bażi), sottopunteġġ RB ta' 0, u ES ≤ 1 (minbarra l-frijabbiltà).
[c] Titjib endoskopiku kien definit bħala ES ≤ 1 (minbarra l-frijabbiltà).

[d] Remissjoni sintomatika kienet definita bħala sottopunteġġ SF ta' 0 (jew 1 bi tnaqqis ta' ≥ punt 1 mil-linja bażi) u sottopunteġġ RB ta' 0.
[e] Fejqan tal-mukoża kien definit bħala ES ≤ 1 (minbarra l-frijabbiltà) b'remissjoni istoloġika (punteġġ tal-Indiċi Geboes < 2.0, li ma jindika l-ebda newtrofili fil-kripti epiteljali jew fil-lamina propria, l-ebda żieda fl-eosinofili, u l-ebda qerda tal-kripti, erożjoni, ulċerazzjoni, jew tessut tal-granulazzjoni).
[f] Rispons kliniku kien definit bħala tnaqqis ta' ≥ 2-punti u tnaqqis ta' ≥ 30% mil-linja bażi f'mMS, u tnaqqis ta' ≥ 1-punt mil-linja bażi fis-sottopunteġġ RB jew sottopunteġġ RB assolut ta' ≤ 1.
[g] Remissjoni klinika sostnuta kienet definita bħala remissjoni klinika kemm f'Ġimgħa 12 kif ukoll f'Ġimgħa 52.
[h] Remissjoni klinika mingħajr kortikosterojdi kienet definita bħala remissjoni klinika f'Ġimgħa 52 mingħajr għoti ta' kortikosterojdi għal mill-inqas 12-il ġimgħa immedjatament qabel Ġimgħa 52.
[i] Remissjoni klinika mingħajr kortikosterojdi fost il-pazjenti ttrattati b'kortikosterojdi fil-linja bażi kienet definita bħala remissjoni klinika f'Ġimgħa 52 mingħajr għoti ta' kortikosterojdi għal mill-inqas 12-il ġimgħa immedjatament qabel Ġimgħa 52 fost il-pazjenti ttrattati b'kortikosterojdi fil-linja bażi.
[d] Remissjoni sintomatika mingħajr kortikosterojdi kienet definita bħala sottopunteġġ SF ta' 0 (jew 1 bi tnaqqis ta' ≥ punt 1 mil-linja bażi) u sottopunteġġ RB ta' 0 għal mill-inqas 12-il ġimgħa immedjatament qabel Ġimgħa 52.
[k] Titjib endoskopiku mingħajr kortikosterojdi kien definit bħala ES ≤ 1 (minbarra l-frijabbiltà) għal mill-inqas 12-il ġimgħa immedjatament qabel Ġimgħa 52.
[l] $p < 0.001$.

Analiżi supplimentari ta' mMS 4

Ir-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'mMS ta' 4 (inkluż ES ≥ 2 u sottopunteġġ RB ≥ 1) kienu konsistenti ma' dawk tal-analiżi primarja.

Proktite iżolata

Proporzjon akbar ta' pazjenti bi proktite iżolata fil-linja bażi ttrattati b'etrasimod meta mqabbla mal-plaċebo kisbu remissjoni klinika f'Ġimgħa 12 (46% vs 29%) u Ġimgħa 52 (42% vs 14%).

Bidu bikri ta' titjib sintomatiku

F'Ġimgħa 2 (l-ewwel żjara tal-istudju), proporzjon akbar ta' pazjenti ttrattati b'etrasimod meta mqabbla mal-plaċebo kisbu remissjoni sintomatika (16% vs 11%). F'Ġimgħa 4, proporzjon akbar ta' pazjenti ttrattati b'etrasimod meta mqabbla mal-plaċebo kisbu remissjoni sintomatika kompleta (11% vs 4%) definita bħala sottopunteġġ SF ta' 0 u sottopunteġġ RB ta' 0.

Valutazzjoni endoskopika u istoloġika

In-normalizzazzjoni tad-dehra endoskopika tal-mukoża (remissjoni endoskopika) kienet definita bħala ES ta' 0. Proporzjon akbar ta' pazjenti ttrattati b'etrasimod meta mqabbla mal-plaċebo kisbu remissjoni endoskopika sa Ġimgħa 12 (15% vs 4%), Ġimgħa 52 (26% vs 6%), u kemm Ġimgħa 12 kif ukoll Ġimgħa 52 (11% vs 2%).

Remissjoni endoskopika u punteġġ istoloġiku Geboes ta' < 2.0 (li jindika l-ebda newtrofili fil-kripti jew fil-lamina propria u l-ebda żieda fl-eosinofili, l-ebda qerda tal-kripti, u l-ebda erożjoni, ulċerazzjoni, jew tessut tal-granulazzjoni) inkisbu minn proporzjon akbar ta' pazjenti ttrattati b'etrasimod meta mqabbla mal-plaċebo f'Ġimgħa 12 (11% vs 2%) u f'Ġimgħa 52 (18% vs 5%).

Uġigħ addominali u urġenza fl-imsaren

F'Ġimgħa 12, proporzjon akbar ta' pazjenti ttrattati b'etrasimod meta mqabbla mal-plaċebo kellhom assenza ta' wġigħ addominali (27% vs 13%) u assenza ta' urġenza fl-imsaren (19% vs 7%).
F'Ġimgħa 52, proporzjon akbar ta' pazjenti ttrattati b'etrasimod meta mqabbla mal-plaċebo kellhom assenza ta' wġigħ addominali (22% vs 7%) u assenza ta' urġenza fl-imsaren (19% vs 8%).

Kwestjonarju dwar il-mard infjammatorju tal-imsaren (IBDQ, inflammatory bowel disease questionnaire)

Pazjenti ttrattati b'etrasimod meta mqabbla mal-plaċebo wrew titjib akbar mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-IBDQ. Il-bidliet fil-punteġġ totali tal-IBDQ f'Ġimgħa 12 mil-linja bażi b'etrasimod meta

mqabbel mal-plaċebo kienu 42.8 u 27.4, rispettivament, u l-bidliet fil-punteġġ totali tal-IBDQ f'Ġimgħa 52 mil-linja bażi b'etrasimod meta mqabbla mal-plaċebo kienu 55.8 u 38.1, rispettivament.

ELEVATE UC 12
F'ELEVATE UC 12, total ta' 354 pazjent ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu etrasimod 2 mg jew plaċebo bi proporzjon ta' 2:1 mogħti mill-ħalq darba kuljum.

Fil-linja bażi, il-pazjenti rreġistrati kellhom mMS medjan ta' 7, b'5.6% tal-pazjenti jkollhom mMS ta' 4, u 67% ikollhom mMS ta' 5 sa 7 (marda attiva b'mod moderat), u 27.4% ikollhom mMS ta' > 7 (marda attiva b'mod sever). 8% tal-pazjenti rreġistrati kellhom proktite iżolata. Total ta' 33% tal-pazjenti kellhom esponiment minn qabel għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/inibituri ta' JAK; total ta' 18% tal-pazjenti kellhom esponiment għal > 1 prodott mediċinali bijoloġiku/inibitur ta' JAK u 12% tal-pazjenti kellhom esponiment minn qabel għal anti-integrins. Fil-linja bażi, 83% tal-pazjenti kienu qed jirċievu aminosalicylates orali u 28% tal-pazjenti kienu qed jirċievu kortikosterojdi orali.

Mit-354 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali, 89.5% u 88.8% tal-pazjenti temmew Ġimgħa 12 fil-grupp ta' etrasimod u tal-plaċebo, rispettivament.

Il-punt aħħari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni klinika f'Ġimgħa 12. Il-punti aħħarin sekondarji kienu jinkludu l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu titjib endoskopiku, remissjoni sintomatika, fejqan tal-mukoża, u rispons kliniku f'Ġimgħa 12. L-analiżi primarja twettqet f'Ġimgħa 12 f'pazjenti b'marda attiva minn moderata sa severa, definita bħala mMS ta' 5 sa 9 (ara Tabella 3).

Proporzjon akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti ttrattati b'etrasimod kisbu remissjoni klinika, titjib endoskopiku, remissjoni sintomatika, u fejqan tal-mukoża f'Ġimgħa 12, meta mqabbla mal-plaċebo (ara Tabella 3).

Tabella 3: Proporzjon ta' pazjenti li ssodisfaw il-punti aħħarin tal-effikaċja f'Ġimgħa 12 f'ELEVATE UC 12

Punti aħħarin	**Plaċebo N = 112**		**Etrasimod 2 mg N = 222**		**Differenza fit-trattament (CI ta' 95%)[a]**
	n	**%**	**n**	**%**	
Remissjoni klinika[b]	**17**	**15%**	**55**	**25%**	**10% (1%, 18%)[g]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/inibituri ta' JAK	12/74	16%	41/148	28%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/inibituri ta' JAK	5/38	13%	14/74	19%	
Titjib endoskopiku[c]	**21**	**19%**	**68**	**31%**	**12% (3%, 21%)[g]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/inibituri ta' JAK	14/74	19%	51/148	35%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/inibituri ta' JAK	7/38	18%	17/74	23%	
Remissjoni sintomatika[d]	**33**	**30%**	**104**	**47%**	**17% (7%, 28%)[g]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/inibituri ta' JAK	23/74	31%	73/148	49%	

Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/inibituri ta' JAK	10/38	26%	31/74	42%	
Fejqan tal-mukoża[e]	**10**	**9%**	**36**	**16%**	**7% (1%, 14%)[g]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/inibituri ta' JAK	8/74	11%	28/148	19%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/inibituri ta' JAK	2/38	5%	8/74	11%	
Rispons kliniku[f]	**46**	**41%**	**138**	**62%**	**21% (10%, 32%)[h]**
L-ebda esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/inibituri ta' JAK	32/74	43%	97/148	66%	
Esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/inibituri ta' JAK	14/38	37%	41/74	55%	

[a] Differenza fit-trattament (aġġustata għal fatturi ta' stratifikazzjoni ta' esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/inibituri ta' JAK, użu ta' kortikosterojdi fil-linja bażi, u grupp ta' mMS fil-linja bażi).
[b] Ir-remissjoni klinika kienet definita bħala sottopunteġġ SF ta' 0 (jew 1 bi tnaqqis ta' ≥ punt 1 mil-linja bażi), sottopunteġġ RB ta' 0, u ES ≤ 1 (minbarra l-frijabbiltà).
[c] Titjib endoskopiku kien definit bħala ES ≤ 1 (minbarra l-frijabbiltà).
[d] Remissjoni sintomatika kienet definita bħala sottopunteġġ SF ta' 0 (jew 1 bi tnaqqis ta' ≥ punt 1 mil-linja bażi) u sottopunteġġ RB ta' 0.
[e] Fejqan tal-mukoża kien definit bħala ES ≤ 1 (minbarra l-frijabbiltà) b'remissjoni istoloġika (punteġġ tal-Indiċi Geboes < 2.0, li ma jindika l-ebda newtrofili fil-kripti epiteljali jew fil-lamina propria, l-ebda żieda fl-eosinofili, u l-ebda qerda tal-kripti, erożjoni, ulċerazzjoni, jew tessut tal-granulazzjoni).
[f] Rispons kliniku kien definit bħala tnaqqis ta' ≥ 2-punti u tnaqqis ta' ≥ 30% mil-linja bażi f'mMS, u tnaqqis ta' ≥ 1-punt mil-linja bażi fis-sottopunteġġ RB jew sottopunteġġ RB assolut ta' ≤ 1.
[g] $p < 0.05$.
[h] $p < 0.001$.

Analiżi supplimentari ta' mMS 4
Ir-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'mMS ta' 4 (inkluż ES ≥ 2 u sottopunteġġ RB ≥ 1) kienu konsistenti ma' dawk tal-analiżi primarja.

Proktite iżolata
Proporzjon akbar ta' pazjenti bi proktite iżolata fil-linja bażi ttrattati b'etrasimod meta mqabbla mal-plaċebo kisbu remissjoni klinika f'Ġimgħa 12 (39% vs 8%).

Bidu bikri ta' titjib sintomatiku
F'Ġimgħa 4, proporzjon akbar ta' pazjenti ttrattati b'etrasimod meta mqabbla mal-plaċebo kisbu remissjoni sintomatika (28% vs 16%) u remissjoni sintomatika kompleta (12% vs 4%) definita bħala sottopunteġġ SF ta' 0 u sottopunteġġ RB ta' 0.

Valutazzjoni endoskopika u istoloġika
In-normalizzazzjoni tad-dehra endoskopika tal-mukoża (remissjoni endoskopika) kienet definita bħala ES ta' 0. Proporzjon akbar ta' pazjenti ttrattati b'etrasimod meta mqabbla mal-plaċebo kisbu remissjoni endoskopika sa Ġimgħa 12 (17% vs 8%).

Remissjoni endoskopika u punteġġ istoloġiku Geboes ta' < 2.0 (li jindika l-ebda newtrofili fil-kripti jew fil-lamina propria u l-ebda żieda fl-eosinofili, l-ebda qerda tal-kripti, u l-ebda erożjoni,

ulċerazzjoni, jew tessut tal-granulazzjoni) inkisbu minn proporzjon akbar ta' pazjenti ttrattati b'etrasimod meta mqabbla mal-plaċebo f'Ġimgħa 12 (10% vs 5%).

Uġigħ addominali u urġenza fl-imsaren
F'Ġimgħa 12, proporzjon akbar ta' pazjenti ttrattati b'etrasimod meta mqabbla mal-plaċebo kellhom assenza ta' wġigħ addominali (32% vs 18%) u assenza ta' urġenza fl-imsaren (21% vs 12%).

Kwestjonarju dwar il-mard infjammatorju tal-imsaren (IBDQ, inflammatory bowel disease questionnaire)
Pazjenti ttrattati b'etrasimod meta mqabbla mal-plaċebo wrew titjib akbar mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-IBDQ. Il-bidliet fil-punteġġ totali tal-IBDQ f'Ġimgħa 12 mil-linja bażi b'etrasimod meta mqabbel mal-plaċebo kienu 47.5 u 30.2, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'etrasimod f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'UC (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara dożaġġ orali singolu ta' etrasimod, is-C_{max} u l-AUC żdiedu bejn wieħed u ieħor proporzjonalment mad-doża fil-medda tad-dożi studjata (0.1 mg sa 5 mg). Wara dożaġġ multiplu, il-medja tas-C_{max} u l-AUC żdiedu ftit aktar mill-proporzjon tad-doża minn 0.7 mg għal 2 mg. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss jintlaħqu fi żmien 7 ijiem wara dożaġġ ta' 2 mg darba kuljum, b'C_{max} medja ta' 113 ng/mL u AUC_{tau} ta' 2163 h*ng/mL. Il-proporzjon stmat ta' akkumulazzjoni ta' etrasimod fi stat fiss ivarja minn madwar darbtejn sa madwar 3 darbiet aktar. Il-farmakokinetika ta' etrasimod hija simili f'individwi f'saħħithom u individwi b'UC.

Assorbiment

Il-ħin (T_{max}) biex jintlaħqu l-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max}) wara l-għoti orali ta' forom farmaċewtiċi orali b'rilaxx immedjat ta' etrasimod huwa madwar 4 sigħat (medda ta' 2 – 8 sigħat). L-assorbiment ta' etrasimod huwa estensiv, ibbażat fuq permeabbiltà għolja u osservazzjoni ta' ammont relattivament żgħir ta' etrasimod intatt eliminat fl-ippurgar (11.2% tad-doża radjuattiva mogħtija).

L-effett tal-ikel
It-teħid tal-ikel jista' jirriżulta f'assorbiment ftit ittardjat (it-T_{max} medjan żdied b'sagħtejn). L-ikel m'għandux effett fuq il-kejl tal-esponiment ta' etrasimod (C_{max} u AUC); għalhekk, etrasimod jista' jingħata mingħajr ma jitqiesu l-ikliet.

Distribuzzjoni

Etrasimod jiddistribwixxi lit-tessuti tal-ġisem b'volum ta' distribuzzjoni orali medju (Vz/F) ta' 66 L. Etrasimod jintrabat ħafna mal-proteini tal-plażma tal-bniedem (97.9%), primarjament mal-albumina u huwa ddistribwit prinċipalment fil-frazzjoni tal-plażma tad-demm sħiħ bi proporzjon tad-demm għall-plażma ta' 0.7.

Bijotrasformazzjoni

Etrasimod huwa metabolizzat b'mod estensiv permezz ta' CYP2C8 (38%), CYP2C9 (37%), u CYP3A4 (22%), u b'kontribuzzjonijiet minuri permezz ta' CYP2C19 u CYP2J2. Il-komponent maġġuri fiċ-ċirkolazzjoni fil-plażma huwa etrasimod mhux mibdul u l-metaboliti ewlenin M3 u M6. Etrasimod jikkontribwixxi għall-maġġoranza tal-farmakoloġija S1P (> 90%). Etrasimod huwa metabolizzat b'mod estensiv permezz ta' ossidazzjoni, deidroġenazzjoni, u konjugazzjoni minn UGTs u sulfotransferases.

Etrasimod mhuwiex substrat ta' trasportaturi ta' P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3, jew OCT1/2. Prodotti mediċinali li huma inibituri ta' dawn it-trasportaturi x'aktarx li ma jkollhomx impatt fuq il-farmakokinetika ta' etrasimod.

Eliminazzjoni

Wara l-għoti orali, it-tneħħija orali apparenti fi stat fiss (CL/F) kienet madwar 1 L/h. Il-medja tal-half-life effettiva tal-eliminazzjoni ta' etrasimod mill-plażma ($t_{1/2}$) hija ta' madwar 30 siegħa.

Eliminazzjoni
Etrasimod huwa primarjament eliminat mill-fwied bi 82% irkupru ta' doża radjuattiva totali fl-ippurgar u 4.89% fl-awrina. Etrasimod mhux mibdul instab biss fl-ippurgar, iżda mhux fl-awrina.

L-effett ta' etrasimod fuq prodotti mediċinali oħra

Studji *in vitro* jindikaw li, bid-doża rakkomandata ta' 2 mg darba kuljum, etrasimod mhuwiex probabbli li juri xi potenzjal ta' interazzjoni klinikament rilevanti għal CYP jew it-trasportaturi tal-membrani.

Il-farmakokinetika fi gruppi speċifiċi ta' pazjenti

Indeboliment tal-kliewi
L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi peress li s-C_{max} u l-AUC kienu komparabbli bejn individwi b'indeboliment sever tal-kliewi u individwi b'funzjoni normali tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2). Il-koorti ta' indeboliment sever tal-kliewi kien jinkludi 2 individwi b'eGFR ≤ 29 mL/min (mhux fuq emodijaliżi), u 6 individwi b'ESRD li rċevew emodijaliżi qabel l-għoti ta' etrasimod. L-impatt tal-emodijaliżi li saret wara l-għoti ta' etrasimod ma ġiex evalwat.

Indeboliment tal-fwied
Etrasimod huwa kontraindikat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied (ara sezzjoni 4.3). Il-parametri totali tal-AUC ta' etrasimod huma 13%, 29%, u 57% ogħla f'individwi b'indeboliment ħafif, moderat u sever tal-fwied, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied għad-doża waħda ta' 2 mg studjata.

Anzjani
Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-età ma kellhiex effett fuq il-farmakokinetika ta' etrasimod f'pazjenti b'età ta' aktar minn 65 sena (n=40 (3.7%) tal-pazjenti kellhom ≥ 65 sena). M'hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-farmakokinetika f'pazjenti anzjani meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar.

Piż tal-ġisem
L-esponiment sistemiku ta' etrasimod 2 mg ma jinbidilx minħabba differenzi fil-piż tal-ġisem sa punt klinikament sinifikanti f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' ≥ 40 kg. F'pazjenti b'piż tal-ġisem taħt 40 kg, hija mbassra żieda ta' madwar 1.5 darba fl-esponiment (ara sezzjoni 4.2).

Sess, razza u etniċità
Analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li s-sess, ir-razza, jew l-etniċità m'għandhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' etrasimod.

Pedjatrika
Analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni bassret esponimenti ta' etrasimod simili f'pazjenti adulti u adolexxenti akbar (16 sa < 18-il sena) b'UC.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-għoti ta' etrasimod lil pazjenti pedjatriċi jew adolexxenti taħt l-età ta' 16-il sena.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ma juri l-ebda periklu speċjali ta' etrasimod għall-bnedmin bl-eċċezzjoni li ġejja: ġie osservat tibdil fl-arterji ventrikulari tax-xellug (ipertrofija/iperplasija tat-tunica media) fi studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti ta' 3 u 9 xhur fil-klieb f'esponimenti ta' ≥ 24 darba l-esponiment tad-doża rakkomandata għall-bnedmin (RHD, *recommended human dose*) skont l-AUC. Ir-rilevanza ta' din is-sejba għall-bnedmin mhijiex ċara. Barra minn hekk, l-esponiment għall-biċċa l-kbira tal-metaboliti tal-bniedem abbundanti (M3 u M6) ġie investigat fil-firien biss. Ir-rilevanza għall-bnedmin mhijiex ċerta.

Effett tossiku fuq il-fertilità u s-sistema riproduttiva

Etrasimod m'affettwax il-fertilità fil-firien irġiel u nisa sal-ogħla doża ttestjata, li jirrappreżenta marġini ta' esponiment ta' madwar 467 darba abbażi ta' esponimenti sistemiċi fil-bnedmin bl-RHD għall-irġiel u 21 darba għan-nisa.

L-għoti ta' etrasimod lil firien u fniek tqal kuljum matul l-organoġenesi rriżulta f'telf wara l-impjantazzjoni b'numru korrispondenti aktar baxx ta' feti vijabbli u malformazzjonijiet esterni, vixxerali u/jew skeletriċi tal-fetu u varjazzjonijiet fin-nuqqas ta' tossiċità materna. Difetti serji kienu osservati bl-inqas doża ttestjata fil-firien, bl-AUC tal-plażma tal-omm tkun madwar 5 darbiet aktar minn dik fil-bnedmin bl-RHD. L-esponiment fid-doża mingħajr effett avvers (2 mg/kg/jum) fil-fniek kien madwar 0.8 darbiet dak fil-bnedmin bl-RHD ta' 2 mg/jum.

Wara l-għoti orali ta' etrasimod kuljum tul it-tqala u t-treddigħ fil-firien, ġew osservati tnaqqis fil-piżijiet medji tal-frieħ, vijabbiltà aktar baxxa tal-frieħ, u tnaqqis fil-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva (tnaqqis fl-impjanti u żieda fit-telf ta' qabel l-impjantazzjoni) fil-frieħ F1. L-esponiment fil-plażma (AUC) fl-annimali ommijiet fid-doża l-aktar baxxa ttestjata kien ekwivalenti (1.1 darba) għal dawk fil-bnedmin fl-RHD. Etrasimod instab fil-plażma tal-frieħ F1, li jindika esponiment mill-ħalib tal-omm li qed tredda'.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Magnesium stearate (E470b)
Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose (E460i)
Sodium starch glycolate (Tip A)

Kisja tal-pillola

Brilliant blue FCF aluminium lake (E133)
Indigo carmine aluminium lake (E132)
Tartrazine aluminium lake (E102)
Macrogol 4000 (E1521)
Poly(vinyl alcohol) (E1203)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdita'.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixkun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, *High-density polyethylene*) magħluq b'għatu tal-polypropylene, b'dessikant integrat direttament fl-għatu. Daqs tal-pakkett ta' 30 pillola miksija b'rita.

Strixxa ta' folji tal-aluminju laminata ma' film orjentat tal-polyamine (oPA) u saff ta' dessikkant integrat (HDPE/LDPE), b'rinforz tal-karta/aluminju/LDPE. Daqs tal-pakkett ta' 28 jew 98 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussell
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta 'Frar 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini https://www.ema.europa.eu.

ANNESS II

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
Ir-Renju Unit

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' etrasimod f'kull Stat Membru, l-MAH irid jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv, li jinkludi mezzi ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti oħra tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

L-għan ewlieni tal-programm huwa li jżid l-għarfien dwar ir-riskji importanti identifikati u potenzjali tal-prodott mediċinali, speċifikament fir-rigward ta' edema makulari, bradikardija sintomatika (inklużi disturbi ta' konduzzjoni), infezzjonijiet opportunistiċi serji, tumur malinn, tossiċità embrijufetali, ħsara serja fil-fwied, u avvenimenti newroloġiċi ta' PRES jew konvulżjoni.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn etrasimod ikun fis-suq, il-professjonisti kollha fil-qasam mediku li huma mistennija li jippreskrivuh ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Lista ta' Kontroll għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa
- Gwida għall-Pazjenti/għall-Persuni li Jieħdu Ħsieb il-Pazjenti
- Kard tal-Pazjenti Speċifika għat-Tqala.

Lista ta' Kontroll għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa
Il-Lista ta' Kontroll għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa għandu jkollha l-messaġġi prinċipali li ġejjin:

Qabel l-ewwel doża
Listi ta' testijiet u kontrolli li għandhom jitwettqu qabel jinbeda t-trattament b'etrasimod:

- Għandha tittieħed elettrokardjogramma (ECG) fil-pazjenti kollha biex jiġu evalwati għal anormalitajiet kardijaċi li jkunu hemm minn qabel.
- Etrasimod m'għandux jintuża f'pazjenti:
  - li fl-aħħar 6 xhur esperjenzaw infart mijokardijaku, anġina pectoris instabbli, puplesija, attakk iskemiku tranżitorju (TIA, transient ischaemic attack), insuffiċjenza tal-qalb dekompensata li teħtieġ trattament fl-isptar, jew insuffiċjenza tal-qalb tal-Klassi III/IV skont in-New York Heart Association (NYHA).
  - bi storja medika jew bi preżenza ta' mblokkar atrijuventrikulari (AV, atrioventricular) ta' Mobitz tip II tat-tieni jew tat-tielet grad, sindrome tas-sinus marid, jew blokk sinoatrijali, sakemm il-pazjent ma jkollux pacemaker jaħdem.
  -
- F'pazjenti bi bradikardija sintomatika u b'kondizzjonijiet kardijaċi oħra li jkunu hemm minn qabel, għandu jinkiseb il-parir ta' kardjologu biex jiġu ddeterminati l-benefiċċju u r-riskju globali u l-istrateġija ta' monitoraġġ l-aktar xierqa.
- Għandha tingħata attenzjoni meta jinbeda etrasimod f'pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini magħrufa li jnaqqsu r-rata tat-taħbit tal-qalb.
- Etrasimod m'għandux jintuża f'pazjenti b'xi infezzjoni attiva jew tilqim ħaj attenwat fl-aħħar 4 ġimgħat.
- Għandu jinkiseb għadd reċenti sħiħ tad-demm (CBC), inkluż l-għadd ta' limfoċiti.
  - Etrasimod m'għandux jintuża f'pazjenti b'għadd assolut ta' limfoċiti ta' $< 0.2 \times 10^9$/L.
- Il-livelli reċenti ta' transaminase u bilirubin għandhom ikunu disponibbli.
  - Etrasimod ma għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever.
- F'nisa li jistgħu joħorġu tqal, test tat-tqala għandu jkun negattiv u l-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar ir-riskju għall-fetu. Il-pazjenti nisa kollha li jistgħu joħorġu tqal għandha tingħatalhom kard tal-pazjent speċifika għat-tqala.
  - Etrasimod m'għandux jintuża waqt it-tqala jew f'nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jużawx kontraċezzjoni effettiva.
- Huwa rakkomandat li pazjenti bi storja ta' dijabete mellitus, uveite u/jew marda tar-retina sottostanti/li tkun hemm minn qabel, li huma f'riskju miżjud li jiżviluppaw edema makulari, issirilhom evalwazzjoni oftalmika qabel il-bidu tat-trattament.
  - Il-pazjenti b'edema makulari ma għandhomx jużaw etrasimod.

Attivitajiet ta' monitoraġġ matul u wara t-trattament

- Huwa rrakkomandat monitoraġġ f'pazjenti b'rata tat-taħbit tal-qalb waqt il-mistrieħ < 50 bpm, tat-tieni grad, blokk AV [Mobitz tip I], jew storja ta' infart mijokardijaku jew insuffiċjenza tal-qalb wara l-ewwel doża:
  - Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'kejl tal-polz u b'kejl tal-pressjoni tad-demm kull siegħa matul dan il-perjodu ta' 4 sigħat. Huwa rrakkomandat li qabel u fi tmiem dan il-perjodu ta' 4 sigħat isir ECG.
- Huwa rakkomandat monitoraġġ addizzjonali fil-pazjenti, jekk fl-aħħar tal-perjodu ta' 4 sigħat:
  - Ir-rata tat-taħbit tal-qalb tkun < 45 bpm.
  - Ir-rata tat-taħbit tal-qalb tkun fl-inqas valur wara d-doża, li tissuġġerixxi li t-tnaqqis massimu fir-rata tat-taħbit tal-qalb jista' jkun li għadu ma seħħx.
  - L-ECG juri evidenza ta' bidu ġdid ta' mblokkar AV tat-tieni grad jew ogħla.
  - L-intervall tal-QTc ikun ≥ 500 msec.
- Rakkomandazzjoni biex titkejjel il-pressjoni tad-demm b'mod regolari waqt li l-individwu jkun qed jirċievi t-trattament.
- Meta jerġa' jinbeda mill-ġdid it-trattament wara interruzzjoni ta' 7 ijiem jew aktar konsekuttivi, tista' tingħata kunsiderazzjoni għar-ripetizzjoni tal-ECG tal-linja bażi u/jew monitoraġġ skont ir-riżultati tal-ewwel evalwazzjoni, bidla fil-karatteristiċi tal-pazjent u d-durata tal-interruzzjoni.
- Rakkomandazzjoni għal valutazzjonijiet ta' CBC perjodikament matul it-trattament.
- Jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja, it-trattament għandu jitwaqqaf.
- It-tobba għandhom joqogħdu attenti għal sintomi kliniċi jew sejbiet newroloġiċi mhux spjegati li jistgħu jissuġġerixxu PML. Jekk ikun hemm suspett ta' PML, it-trattament b'etrasimod għandu jiġi sospiż sakemm tkun ġiet eskluża PML b'evalwazzjoni dijanjostika xierqa.
- Terapiji antineoplastiċi, li jimmodulaw is-sistema immuni, jew immunosoppressivi (inklużi kortikosterojdi) għandhom jingħataw flimkien b'attenzjoni minħabba r-riskju ta' effetti addittivi tas-sistema immuni waqt terapija bħal din.
- L-użu ta' vaċċin ħaj attenwat għandu jiġi evitat għal mill-inqas ġimagħtejn wara t-twaqqif tat-trattament b'etrasimod.
- L-enzimi epatiċi għandhom jiġu mmonitorjati fix-xhur 1, 3, 6, 9, u 12 waqt it-terapija u perjodikament wara. Etrasimod għandu jitwaqqaf jekk tiġi kkonfermata ħsara sinifikanti fil-fwied.
- Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva biex jevitaw it-tqala waqt it-trattament u għal mill-inqas 14-il jum wara li jwaqqfu etrasimod. L-ittestjar tat-tqala għandu jiġi ripetut regolarment. Jekk mara toħroġ tqila waqt it-trattament, etrasimod għandu jitwaqqaf immedjatament.
- Pazjenti bi storja ta' dijabete mellitus, uveite, u/jew marda tar-retina sottostanti/ko-eżistenti għandhom jiġu sottoposti għal evalwazzjoni oftalmika **regolarment**. Għandha ssir evalwazzjoni oftalmika fil-pazjenti kollha li jiżviluppaw bidla fil-vista.
- F'pazjenti mingħajr fatturi ta' riskju għal edema makulari (bħal storja ta' dijabete, uveite u/jew marda tar-retina), huwa rakkomandat li ssir evalwazzjoni oftalmika tal-fundus, inkluża l-makula, fi żmien 3-4 xhur wara l-bidu tat-trattament b'etrasimod (il-każijiet irrappurtati b'etrasimod seħħew f'dan il-perjodu ta' żmien) u fi kwalunkwe ħin jekk ikun hemm bidla fil-vista waqt li l-pazjent ikun qed jirċievi t-trattament.
- Il-pazjenti għandhom jiġu avżati kontra l-espożizzjoni għad-dawl tax-xemx mingħajr protezzjoni biex jipprevjenu l-iżvilupp ta' tumuri malinni tal-ġilda. Il-pazjenti ma għandhomx jirċievu fototerapija konkomitanti b'radjazzjoni UV-B jew fotokimoterapija PUVA.
- Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar is-sintomi ta' PRES. Għandu jsir eżami fiżiku u newroloġiku sħiħ u għandha tiġi kkunsidrata MRI għal pazjenti li jiżviluppaw sintomi/sinjali newroloġiċi jew psikjatriċi mhux mistennija jew kwalunkwe sintomu li jissuġġerixxi żieda fil-pressjoni intrakranjali, jew deterjorament newroloġiku aċċellerat. It-trattament b'etrasimod għandu jitwaqqaf jekk ikun hemm suspett ta' PRES.

Gwida għall-Pazjenti/għall-Persuni li Jieħdu Ħsieb il-Pazjenti

Il-Gwida għall-Pazjenti/għall-Persuni li Jieħdu Ħsieb il-Pazjenti għandu jkollha l-messaġġi prinċipali li ġejjin:

- Etrasimod m'għandux jintuża f'pazjenti b'infart mijokardijaku, anġina pectoris mhux stabbli, puplesija, TIA, insuffiċjenza tal-qalb dekumpensata li tirrikjedi dħul fl-isptar, jew insuffiċjenza tal-qalb tal-Klassi III/IV tal-NYHA fl-aħħar 6 xhur jew bi storja jew bi preżenza ta' mblokk AV tat-tieni jew it-tielet grad ta' Mobitz tip II, sindromu ta' sinus marid, jew imblokk sinoatrijali, sakemm il-pazjent ma jkollux pacemaker li jaħdem.
- Il-pazjenti għandu jsirilhom ECG tal-linja bażi qabel jirċievu l-ewwel doża.
- Għal pazjenti b'ċerti kundizzjonijiet tal-qalb, ir-rata tal-qalb għandha tiġi mmonitorjata għal 4 sigħat wara l-ewwel doża ta' etrasimod, għal sinjali u sintomi ta' bradikardija sintomatika (inkluż sturdament), inkluż il-polz kull siegħa u kontrolli tal-pressjoni tad-demm. Għandu jsir ukoll ECG qabel u wara 4 sigħat għal dawn il-pazjenti.
- Il-pazjenti għandhom jinfurmaw lill-preskrivent li jekk it-trattament b'etrasimod jiġi interrott għal 7 ijiem konsekuttivi jew aktar, jista' jkun meħtieġ eżami ġdid tal-qalb qabel ma jerġgħu jibdew it-trattament.
- Informazzjoni li għandha tiġi rrapportata immedjatament: sintomi li jindikaw rata baxxa tal-qalb (bħal sturdament, vertigo, dardir jew palpitazzjonijiet) meta jinbeda etrasimod. Għandha tingħata attenzjoni għall-użu konkomitanti ta' mediċini li jnaqqsu r-rata tal-qalb. Il-pazjenti għandhom jgħidu lil kull tabib li jinvistahom li qed jiġu ttrattati b'etrasimod.
- Deskrizzjoni ta' sinjali/sintomi ta' infezzjonijiet li l-pazjent jeħtieġ li jkun jaf dwarhom, sabiex ikun jista' jikseb l-attenzjoni tal-HCP tiegħu.
- Deskrizzjoni ta' sinjali/sintomi ta' ħsara serja fil-fwied li l-pazjent għandu jkun jaf dwarhom, inkluż dardir, rimettar, uġigħ addominali, għeja, anoressija, jew suffejra u/jew awrina skura mingħajr spjegazzjoni.
- Etrasimod m'għandux jintuża waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhumiex jużaw kontraċettiv effettiv.
    - In-nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa mill-inqas 14-il jum wara t-twaqqif tat-trattament.
    - In-nisa li jistgħu joħorġu tqal irid ikollhom test tat-tqala b'riżultat negattiv qabel il-bidu tat-trattament b'etrasimod. Il-pazjenti għandhom jgħidu lit-tobba tagħhom minnufih jekk joħorġu tqal waqt li jkunu qed jieħdu etrasimod. L-ittestjar tat-tqala għandu jiġi ripetut regolarment.
- Deskrizzjoni ta' fatturi ta' riskju u sinjali/sintomi ta' edema makulari u l-ħtieġa li tinkiseb attenzjoni medika jekk jiżviluppaw is-sintomi.
- Kun af li wieħed għandu javża tabib jekk jiġu osservati leżjonijiet suspettużi tal-ġilda u biex jillimita l-esponiment tiegħu għad-dawl tax-xemx u għad-dawl UV (ultravjola), billi jilbes ħwejjeġ protettivi u japplikaw sunscreen regolari (b'fattur għoli ta' protezzjoni mix-xemx).
- Deskrizzjoni ta' sinjali/sintomi ta' PRES li l-pazjent irid ikun jaf dwarhom, inkluż l-iżvilupp ta' wġigħ ta' ras sever, sensazzjoni ta' konfużjoni, jew aċċessjonijiet u telf tal-vista.

Kard tal-Pazjenti Speċifika għat-Tqala

Il-kard tal-pazjenti speċifika għat-tqala (għan-nisa li jistgħu joħorġu tqal) għandha tinkludi l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Etrasimod hu kontraindikat waqt it-tqala u għal nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettiv effettiv minħabba l-potenzjal tiegħu ta' tossiċità għall-embrijun.
- In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jkollhom test tat-tqala negattiv qabel il-bidu tat-trattament, jużaw kontraċettiv effettiv waqt li jkunu qed jingħataw it-trattament u sa 14-il jum wara t-twaqqif tat-trattament.
- L-ittestjar tat-tqala għandu jiġi ripetut regolarment.
- Jekk mara toħroġ tqila waqt it-trattament, etrasimod għandu jitwaqqaf immedjatament u għandhom isiru eżamijiet ta' segwitu.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Velsipity 2 mg pilloli miksija b'rita
etrasimod

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha etrasimod arginin, ekwivalenti għal 2 mg ta' etrasimod.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih tartrazine.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdita'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Velsipity 2 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Velsipity 2 mg pilloli miksija b'rita
etrasimod

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha etrasimod arginine ekwivalenti għal 2 mg ta' etrasimod.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih tartrazine.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fil-kontenitur oriġinali.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Velsipity 2 mg pilloli miksija b'rita
etrasimod

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Logo tal-MAH

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Velsipity 2 mg pilloli miksija b'rita
etrasimod

▼Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

Minbarra dan il-fuljett, it-tabib tiegħek se jagħtik kard tal-pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li trid tkun taf biha. Żomm din il-kard tal-pazjent miegħek.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu inhu Velsipity u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Velsipity
3. Kif għandek tieħu inhu Velsipity
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Velsipity
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Velsipity u għalxiex jintuża

Velsipity fih is-sustanza attiva etrasimod, li tappartjeni għal grupp ta' mediċini magħrufa bħala modulaturi tar-riċetturi ta' sphingosine-1-phosphate.

Velsipity jintuża f'adulti u adolexxenti li għandhom 16-il sena jew aktar għat-trattament ta' kolite ulċerattiva (UC, *ulcerative colitis*) attiva minn moderata sa severa. Kolite ulċerattiva hija marda infjammatorja tal-musrana l-kbira. Jekk inti għandek kolite ulċerattiva, l-ewwel ser tingħata mediċini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini jew ma tistax toħodhom, tista' tingħata Velsipity biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

Is-sustanza attiva f'Velsipity, etrasimod, tipprevjeni l-limfoċiti (tip ta' ċellola bajda tad-demm) milli jimxu min-nodi limfatiċi (parti mis-sistema immunitarja tal-ġisem li fiha l-limfoċiti) għal ġod-demm. Dawn il-limfoċiti huma involuti fl-infjammazzjoni li hija marbuta mal-iżvilupp tal-kolite ulċerattiva. Billi jnaqqas in-numru ta' limfoċiti li jiċċirkolaw fid-demm madwar il-musrana l-kbira, etrasimod jgħin biex inaqqas l-infjammazzjoni tal-musrana u s-sintomi assoċjati mal-marda.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Velsipity

Tiħux Velsipity
- jekk inti allerġiku għal etrasimod jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6);

- jekk il-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek qallek li għandek sistema immunitarja dgħajfa ħafna;
- jekk kellek attakk tal-qalb, anġina pectoris instabbli (uġigħ fis-sider ikkawżat minn interruzzjonijiet fil-provvista tad-demm tal-qalb li jseħħ waqt is-serħan jew mingħajr fattur ta' kawża ovvja), puplesija, attakk iskemiku tranżitorju (TIA, magħruf ukoll bħala puplesija żgħira) jew ċerti tipi ta' insuffiċjenza tal-qalb qawwija fl-aħħar 6 xhur;
- jekk għandek ċerti tipi ta' arritmija (taħbit tal-qalb irregolari jew anormali) – it-tabib tiegħek se jiċċekkjalek qalbek qabel tibda t-trattament;
- jekk għandek infezzjoni attiva severa jew infezzjoni kronika attiva, bħalma huma epatite (infjammazzjoni tal-fwied) jew tuberkulożi;
- jekk għandek kanċer;
- jekk għandek problemi severi tal-fwied;
- jekk inti tqila jew mara li tista' toħroġ tqila u m'intix tuża kontraċettiv effettiv.

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħuVelsipity jekk:
- għandek rata ta' taħbit tal-qalb baxxa jew qed tieħu jew ħadt dan l-aħħar mediċini li jnaqqsu r-ritmu tar-rata ta' taħbit tal-qalb tiegħek (bħal imblokkaturi beta jew imblokkaturi tal-kanali tal-calcium);
- qatt kellek puplesija jew mard ieħor relatat mal-vini/arterji fil-moħħ;
- għandek problemi tal-fwied;
- għandek infezzjoni;
- għandek livelli baxxi tal-limfoċiti (tip ta' ċellola bajda tad-demm);
- dan l-aħħar ingħatajt tilqima jew inti skedat biex tirċievi tilqima;
- qatt kellek problemi bil-vista tiegħek jew sintomi oħra ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-parti ta' wara tal-għajn;
- għandek infjammazzjoni tal-għajn;
- għandek id-dijabete (li tista' tikkawża problemi f'għajnejk);
- għandek pressjoni tad-demm għolja;
- għandek piż tal-ġisem ta' inqas minn 40 kg;
- għandek mard sever tal-pulmun, bħal fibrożi pulmonari (ħsara fil-pulmun b'ċikatriċi fit-tessut u tessut li jeħxien), ażżma, jew mard kroniku ostruttiv fil-pulmun (tip ta' mard tal-pulmun immarkat minn ħsara permanenti lit-tessuti tal-pulmun).

Rata ta' taħbit tal-qalb baxxa u ritmu irregolari tal-qalb
Qabel tibda tieħu Velsipity, it-tabib tiegħek se jiċċekkjalek qalbek permezz ta' elettrokardjogramma (ECG, test tal-attività elettrika tal-qalb). Dan minħabba li Velsipity jista' jikkawża tnaqqis temporanju fir-rata ta' taħbit tal-qalb u disturbi oħrajn fir-ritmu tal-qalb meta jinbeda t-trattament. Meta jiġri dan, tista' tħossok stordut(a) jew għajjien(a) jew tkun konxju/a tat-taħbit tal-qalb tiegħek, jew il-pressjoni tad-demm tiegħek tista' tonqos. Jekk dawn l-effetti jkunu severi, għid lit-tabib tiegħek, għax jista' jkollok bżonn it-trattament minnufih. Jekk terġa' tibda t-trattament wara li tieqaf għal 7 ijiem konsekuttivi jew aktar, it-tabib tiegħek jista' jerġa' jiċċekkja qalbek billi juża ECG.

Jekk għandek ċerti kondizzjonijiet tal-qalb it-tabib tiegħek se jimmonitorjak ukoll għal mill-inqas l-ewwel 4 sigħat wara l-ewwel doża tiegħek. It-tabib tiegħek ser jistaqsik biex toqgħod l-isptar jew klinika għal 4 sigħat u ser ikejjel il-polz u l-pressjoni tad-demm tiegħek kull siegħa wara li tieħu l-ewwel doża ta' Velsipity. Għandu jsirlek ECG qabel l-ewwel doża ta' Velsipity u wara l-perjodu ta' 4 sigħat ta' monitoraġġ. Jekk wara l-perjodu ta' 4 sigħat ikollok rata ta' taħbit tal-qalb baxxa ħafna jew tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb, jew jekk l-ECG tiegħek juri anormalitajiet, jista' jkollok bżonn tiġi mmonitorjat għal perjodu itwal sakemm dawn jgħaddu.

Pressjoni tad-demm għolja
Minħabba li Velsipity jista' jżid il-pressjoni tad-demm tiegħek, it-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jiċċekkjalek il-pressjoni tat-demm b'mod regolari.

Infezzjonijiet
Velsipity inaqqas il-livelli taċ-ċelloli bojod tad-demm fid-demm tiegħek (partikolarment l-għadd tal-limfoċiti). Iċ-ċelloli bojod tad-demm jiġġieldu l-infezzjoni. Waqt li tkun qed tieħu Velsipity (u sa madwar ġimagħtejn wara li tieqaf tieħdu), tista' tkun aktar suxxettibbli li jaqbduk infezzjonijiet, u kwalunkwe infezzjoni li diġà għandek tista' taqleb għall-agħar. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa infezzjoni. Jekk taħseb li għandek infezzjoni, għandek id-deni, tħossok li għandek l-influwenza, għandek ħruq ta' Sant'Antnin jew għandek uġigħ ta' ras akkumpanjata minn għonq iebes, b'sensittività għad-dawl, dardir, raxx, u/jew konfużjoni jew aċċessjonijiet (dawn jistgħu jkunu sintomi ta' meninġite u/jew enċefalite kkawżata minn infezzjoni virali fungali jew tal-herpes), ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih, għax jista' jkun sintomu serju u ta' theddida għall-ħajja.

Każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*) ġew irrappurtati b'mediċini simili għal Velsipity. Il-PML hija infezzjoni virali rari tal-moħħ li tista' twassal għal diżabilità gravi jew mewt. Is-sintomi ta' PML jinkludu disturb fil-vista, dgħufija progressiva, nuqqas ta' kontroll tajjeb tad-dirgħajn u r-riġlejn, telf ta' memorja jew konfużjoni. Jekk tesperjenza kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek ser jikkunsidra li jagħmel aktar testijiet biex jevalwa din il-kondizzjoni u se jwaqqaf it-trattament tiegħek b'Velsipity jekk tiġi kkonfermata l-PML.

Edema makulari
Velsipity jista' jikkawżalek problema bil-vista msejħa edema makulari (nefħa tal-makula, il-parti ċentrali tar-retina fil-parti ta' wara tal-għajn). Ir-riskju li tiżviluppa edema makulari huwa ogħla jekk għandek id-dijabete, uveite (infjammazzjoni tal-uvea, is-saff taħt l-abjad tal-boċċa tal-għajnejn), jew ċerti problemi oħra tal-għajnejn. Jekk ikollok xi waħda minn dawn il-kundizzjonijiet, it-tabib tiegħek se jiċċekkjalek il-vista qabel ma tibda tieħu Velsipity u regolarment matul it-trattament. Jekk ma jkollokx dawn il-kundizzjonijiet, it-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-vista tiegħek fi żmien 3-4 xhur wara li tibda t-trattament. Għid lit-tabib tiegħek jekk tara xi bidla fil-vista tiegħek waqt li tkun qed tieħu Velsipity.

Ċempel lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi waħda minn dawn li ġejjin:
- tara mċajpar jew tara dellijiet fiċ-ċentru tal-vista tiegħek;
- blind spot fiċ-ċentru tal-vista tiegħek;
- sensittività għad-dawl;
- viżjoni kkulurita (sfumata) b'mod mhux tas-soltu.

Kanċer
Velsipity idgħajjef is-sistema immunitarja tiegħek. Dan iżid ir-riskju tiegħek li tiżviluppa kanċer, b'mod partikolari kanċers tal-ġilda. Ġew irrappurtati kanċers tal-ġilda b'mediċini simili għal Velsipity. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi noduli (eż., noduli li jleqqu bħal perla), partijiet jew feriti miftuħa fil-ġilda li ma jfiqux fi żmien ġimgħat. Is-sintomi tal-kanċer tal-ġilda jistgħu jinkludu tkabbir anormali jew bidliet fit-tessut tal-ġilda (eż., għazz mhux tas-soltu) b'bidla fil-kulur, fil-forma jew fid-daqs maż-żmien. Minħabba li hemm riskju ta' kanċer tal-ġilda, għandek tillimita l-esponiment tiegħek għad-dawl tax-xemx u d-dawl UV (ultravjola) billi tilbes ħwejjeġ protettivi u tapplika sunscreen b'mod regolari (b'fattur għoli ta' protezzjoni mix-xemx).

Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*)
Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES) hija kundizzjoni fejn il-moħħ jintefaħ. Is-sintomi tal-PRES jinkludu uġigħ ta' ras, bidliet fil-vista, tkun inqas konxju, konfużjoni, u aċċessjonijiet (attakki ta' puplesija). Jekk tiżviluppa xi wieħed minn dawn is-sintomi, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Tilqim
Jekk għandek bżonn tieħu vaċċin, l-ewwel ħu parir mingħand it-tabib tiegħek. Il-vaċċini jistgħu ma jaħdmux kif suppost waqt it-trattament tiegħek b'Velsipity. Għandek taċċerta ruħek li t-tilqim tiegħek ikun aġġornat qabel tibda t-trattament. Dawk li jissejħu vaċċini ħajjin jistgħu jqanqlu l-infezzjoni li

suppost jipprevjenu u għalhekk għandhom jingħataw mill-inqas 4 ġimgħat qabel ma tibda t-trattament, jew mill-inqas ġimagħtejn wara li tieqaf tieħu Velsipity.

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied
Velsipity jista' jaffettwa l-funzjoni tal-fwied tiegħek. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa xi wieħed mis-sintomi li ġejjin: sfurija tal-ġilda jew tal-abjad ta' għajnejk, awrina skura mhux normali (lewn kannella), uġigħ fin-naħa tal-lemin taż-żona tal-istonku (addome), għeja, tħossok inqas bil-ġuħ mis-soltu jew dardir u rimettar mingħajr spjegazzjoni.

Qabel, waqt u wara t-trattament, it-tabib tiegħek ser jitlob testijiet tad-demm biex jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied tiegħek.

Problemi fil-pulmun
Velsipity jista' jkollu effett fuq il-funzjoni tal-pulmun. Pazjenti bi problemi severi fil-pulmun għandhom ċans akbar li jiżviluppaw dawn l-effetti sekondarji.

Trattamenti oħra għall-kolite ulċerattiva
It-tabib tiegħek normalment jagħti parir li twaqqaf trattamenti oħra għall-kolite ulċerattiva bl-eċċezzjoni tal-kortikosterojdi (bħall-kortison), u l-mesalazine. Xi mediċini għall-kolite ulċerattiva jistgħu wkoll jintużaw għal kundizzjonijiet oħra. Għid lit-tabib tiegħek dwar il-mediċini l-oħra li tieħu. Meta taqleb mit-trattament preċedenti, minħabba r-riskju ta' effetti immunosoppressivi addittivi, ir-riskju ta' infezzjoni jista' jiżdied għal xi żmien. Tiħux prodotti immunosoppressivi oħra ħlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel dan.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal
Jekk jintuża waqt it-tqala, Velsipity jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf. Qabel tibda t-trattament b'Velsipity, it-tabib tiegħek se jispjegalek ir-riskju u jitolbok tagħmel test tat-tqala sabiex jiġi żgurat li m'intix tqila. It-tabib tiegħek se jagħtik kard għall-pazjenti li tispjegalek għaliex m'għandekx toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu Velsipity. Din tispjega wkoll x'għandek tagħmel biex tevita li tinqabad tqila waqt li tkun qed tieħu Velsipity. Jeħtieġ li tuża kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa 14-il jum wara li twaqqaf it-trattament (ara "Tqala, kontraċezzjoni u treddigħ" f'sezzjoni 2).

Jekk xi wieħed minn dawn japplika għalik, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tieħu Velsipity.

Tfal u adolexxenti
Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taħt is-16-il sena. Dan għaliex Velsipity ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' etajiet.

Mediċini oħra u Velsipity
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan għaliex Velsipity jista' jaffettwa l-mod ta' kif jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod ta' kif jaħdem Velsipity.

B'mod partikolari, qabel ma tieħu Velsipity, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu jew ħadt dan l-aħħar kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin:

- Mediċini biex jikkontrollaw ir-rata ta' taħbit tal-qalb u l-pressjoni tad-demm tiegħek (mediċini li huma imblokkaturi beta u mediċini li huma imblokkaturi tal-kanali tal-calcium); l-użu ta' dawn il-mediċini jista' jsaħħaħ l-effett ta' Velsipity fuq it-taħbit irregolari tal-qalb.
- Mediċini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb tiegħek (antiarritmiċi), jew it-taħbit tal-qalb.
- Mediċini li jaffettwaw is-sistema immunitarja tiegħek; l-użu ta' dawn il-mediċini ma' Velsipity jista' jdgħajjef is-sistema immunitarja.
- Tilqim; jekk għandek bżonn tieħu vaċċin, kellem lit-tabib tiegħek. M'għandekx tieħu Velsipity għal ġimagħtejn qabel tilqima u sa 4 ġimgħat wara li tirċievi vaċċin ħaj.
- Fluconazole (trattament għal kontra l-fungu) u ċerti mediċini oħra jistgħu jżidu l-livelli ta' Velsipity fid-demm, li jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji b'Velsipity. Huwa rakkomandat li ma

tiħux dawn il-mediċini waqt li tkun qed tieħu wkoll Velsipity u t-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar dan.
- Rifampicin, enzalutamide, u ċerti mediċini oħra jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' Velsipity fid-demm, b'hekk inaqqsu l-effettività tiegħu. Huwa rakkomandat li ma tiħux dawn il-mediċini waqt li tkun qed tieħu wkoll Velsipity u t-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar dan.

Velsipity jista' jżid bi ftit il-livelli tal-ormoni rilaxxati minn xi pilloli kontraċettivi. Inti xorta se tkun protetta mit-tqala, iżda ċ-ċansijiet tiegħek ta' effetti sekondarji mill-pilloli kontraċettivi jistgħu jkunu akbar. Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Tqala, kontraċezzjoni u treddigħ
Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Tqala u kontraċezzjoni
Tużax Velsipity waqt it-tqala, jekk qed tipprova toħroġ tqila jew inti mara li tista' toħroġ tqila u m'intix qed tuża kontraċettiv effettiv. Jekk Velsipity jintuża waqt it-tqala, hemm riskju li ssir ħsara lit-tarbija fil-ġuf. Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek se jgħarrfek dwar dan ir-riskju qabel ma tibda t-trattament b'Velsipity u jistaqsik biex tagħmel test tat-tqala sabiex jiġi żgurat li m'intix tqila. Jeħtieġ li tuża kontraċettiv effettiv waqt li tkun qed tieħu Velsipity u sa mill-inqas 14-il jum wara li tieqaf tieħdu. Staqsi lit-tabib tiegħek dwar metodi xierqa ta' kontraċezzjoni.

It-tabib tiegħek se jagħtik kard għall-pazjenti li tispjegalek għaliex m'għandekx toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu Velsipity.

Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu Velsipity, għid lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek x'aktarx se jwaqqaf it-trattament (ara "Jekk tieqaf tieħu Velsipity" f'sezzjoni 3) u se jsiru kontrolli qabel it-twelid biex tiġi mmonitorjata s-saħħa tat-tarbija fil-ġuf.

Treddigħ
M'għandekx tredda' waqt li qed tieħu Velsipity. Dan biex jiġi evitat ir-riskju ta' effetti sekondarji għat-tarbija peress li Velsipity jista' jgħaddi fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u tħaddim ta' magni
Velsipity mhuwiex mistenni li jinfluwenza l-ħila tiegħek li ssuq u tħaddem magni. Madankollu, tista' tħossok sturdut wara li tieħu Velsipity. Jekk jiġri dan, issuqx u tħaddimx magni.

Velsipity fih tartrazine (E102)
Is-sustanza f'Velsipity li tagħtih il-kulur fiha tartrazine (E102), li tista' tikkawża reazzjonijiet allerġiċi.

Velsipity fih sodium
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Velsipity

Velsipity se jinbeda taħt is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-kolite ulċerattiva. Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kif għandek tieħdu
- Id-doża rakkomandata ta' Velsipity hija pillola waħda ta' 2 mg meħuda darba kuljum.
- Ħu Velsipity mal-ikel għall-ewwel 3 ijiem. Wara dan, tista' tieħu Velsipity kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojt.

- Ibla' l-pillola sħiħa bl-ilma. Taqsamx, tfarrakx, u tomgħodx il-pillola qabel tibla' għax tista' tbiddel kemm tidħol mediċina f'ġismek.

Jekk tieħu Velsipity aktar milli suppost
Jekk tieħu Velsipity aktar milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jew mur l-isptar immedjatament. Ħu l-pakkett tal-mediċina u dan il-fuljett ta' tagħrif miegħek.

Jekk tinsa tieħu Velsipity
- Jekk tinsa tieħu doża ta' Velsipity, ħudha hekk kif tiftakar. Madankollu, jekk tinsa d-doża għall-jum kollu, aqbeż id-doża maqbuża u ħu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu tiegħek.
- M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Velsipity
Tiqafx tieħu Velsipity u tibdilx id-doża tiegħek mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek l-ewwel. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament tiegħek, għal 7 ijiem jew aktar wara xulxin, il-mediċina għandha tittieħed mal-ikel għall-ewwel 3 ijiem wara li terġa' tibda tieħu Velsipity. Wara dan tista' tieħu Velsipity mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Jekk terġa' tibda Velsipity wara li twaqqaf it-trattament tiegħek għal 7 ijiem konsekuttivi jew aktar, l-effett fuq ir-rata ta' taħbit tal-qalb li jista' jidher meta t-trattament jinbeda għall-ewwel darba jista' jerġa' jseħħ u jista' jkollok bżonn tiġi mmonitorjat fl-isptar jew fil-klinika. Terġax tibda Velsipity wara li twaqqfu għal aktar minn 7 ijiem mingħajr ma tieħu parir mingħand it-tabib tiegħek.

Velsipity jibqa' f'ġismek għal mhux aktar minn 14-il jum wara li tieqaf tieħdu. L-ammont ta' ċelloli bojod fid-demm tiegħek (l-ammont ta' limfoċiti) jista' jibqa' baxx għal mhux aktar minn madwar ġimagħtejn u l-effetti sekondarji deskritti f'dan il-fuljett jistgħu jseħħu xorta (ara "Effetti sekondarji possibbli" f'sezzjoni 4) matul dan il-perjodu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Effetti sekondarji serji
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe mill-effetti sekondarji mniżżla hawn taħt, li jistgħu jsiru serji:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)
- bradikardija (rata ta' taħbit tal-qalb baxxa)
- ipertensjoni (pressjoni tad-demm għolja)
- infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina (infezzjoni tal-partijiet tal-ġisem li jiġbru u joħorġu l-awrina)
- infezzjoni fil-parti t'isfel tal-passaġġ respiratorju (infezzjoni tal-parti t'isfel tal-passaġġi tan-nifs jew il-pulmun)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)
- imblokkar atrijuventrikulari (tip ta' disturb fir-ritmu tal-qalb)
- edema makulari (nefħa tal-makula, il-parti ċentrali tar-retina fil-parti ta' wara tal-għajn)

Effetti sekondarji oħra
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek immedjatament jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)
- limfopenija (livelli baxxi tal-limfoċiti, tip ta' ċellola bajda tad-demm)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)
- iperkolesterolemija (livelli għoljin ta' kolesterol fid-demm)
- uġigħ ta' ras
- tħossok stordut
- żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied fit-testijiet tad-demm, li tista' tkun sinjal ta' problemi fil-funzjoni tal-fwied tiegħek
- newtropenija (livelli baxxi tan-newtrofili, tip ta' ċellola bajda tad-demm)
- indeboliment tal-vista

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Velsipity

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun, il-folja, u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-mediċina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdita'.
- Tużax din il-mediċina jekk tinnota kwalunkwe ħsara jew sinjali ta' tbagħbis fuq il-pakkett.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Velsipity
- Is-sustanza attiva hi etrasimod. Kull pillola miksija b'rita fiha etrasimod arginine ekwivalenti għal 2 mg ta' etrasimod.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

  Qalba tal-pillola
  Magnesium stearate (E470b), mannitol (E421), microcrystalline cellulose (E460i), sodium starch glycolate (Tip A)

  Kisja tal-pillola
  Brilliant blue FCF aluminium lake (E133), indigo carmine aluminium lake (E132), tartrazine aluminium lake (E102), macrogol 4000 (E1521), poly(vinyl alcohol) (E1203), talc (E553b), u titanium dioxide (E171)

Kif jidher Velsipity u l-kontenut tal-pakkett
Velsipity 2 mg hija pillola miksija b'rita, ħadra u tonda, b'dijametru ta' madwar 6 mm, b'"ETR" fuq naħa u "2" fuq l-oħra.

Daqsijiet tal-pakkett:
- Flixkun ta' 30 pillola miksija b'rita

- Folji ta’ 28 pillola miksija b’rita
- Folji ta’ 98 pillola miksija b’rita

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussell
Il-Belġju

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
Ir-Renju Unit

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: https://www.ema.europa.eu.