

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Velsipity 2 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém arginina de etrasimod equivalente a 2 mg de etrasimod.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 0,0156 mg de corante tartrazina (E102).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimido revestido por película verde, redondo, com, aproximadamente, 6 mm de diâmetro, gravado com “ETR” num dos lados e “2” no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Velsipity é indicado para o tratamento de doentes com idade igual ou superior a 16 anos com colite ulcerosa (CU) ativa moderada a grave que têm uma resposta inadequada, falta de resposta ou revelaram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a terapêutica biológica.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da colite ulcerosa.

Posologia

A dose recomendada é de 2 mg de etrasimod uma vez por dia.

Dose esquecida

Se uma dose for esquecida, deve tomar-se a dose prescrita na próxima toma programada. A dose seguinte não deve ser duplicada.

Interrupção da dose

Se o tratamento for interrompido durante 7 ou mais dias consecutivos, deve-se retomar o mesmo com alimentos durante as primeiras 3 doses.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes com idade superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Etrasimod deve ser utilizado com precaução em doentes com idade superior a 65 anos, dada a existência de dados limitados e o potencial de risco acrescido de reações adversas nesta população.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado.

Etrasimod não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de etrasimod em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Dada a existência de dados limitados em adolescentes com idade igual ou superior a 16 anos, etrasimod deve ser utilizado com precaução, especialmente em doentes cujo peso corporal seja inferior a 40 kg, devido ao potencial de aumento da exposição (ver secção 5.2).

Modo de administração

Via oral.

Recomenda-se que etrasimod seja administrado com alimentos durante os primeiros 3 dias para atenuar potenciais efeitos temporários de redução da frequência cardíaca relacionados com o início do tratamento (ver secção 4.4). Posteriormente, etrasimod pode ser administrado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água e não devem ser divididos, esmagados ou mastigados pois estes métodos não foram estudados em ensaios clínicos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Estado imunodeficiente (ver secção 4.4).
- Em doentes que, nos últimos 6 meses, tenham tido um enfarte do miocárdio, angina de peito instável, acidente vascular cerebral (AVC), acidente isquémico transitório (AIT), insuficiência cardíaca descompensada com necessidade de hospitalização ou insuficiência cardíaca de classe III/IV da *New York Heart Association* (NYHA).
- Em doentes com historial ou presença de bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo grau Mobitz tipo II ou bloqueio AV de terceiro grau, síndrome do nódulo sinusal ou bloqueio sinoauricular, a não ser que o doente possua um pacemaker funcional.
- Infecções graves ativas, infecções crónicas ativas, tais como hepatite ou tuberculose (ver secção 4.4).
- Neoplasias malignas ativas.
- Compromisso hepático grave.
- Durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes (ver secções 4.4 e 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Bradiarritmia e atrasos da condução auriculoventricular

Início do tratamento com etrasimod

Antes do início do tratamento com etrasimod, todos os doentes devem realizar um eletrocardiograma (ECG) para avaliar anomalias cardíacas preexistentes. Em doentes com determinadas condições preexistentes, recomenda-se a monitorização da primeira dose (ver abaixo). Quando se reinicia o tratamento após uma interrupção de 7 ou mais dias consecutivos, deve ser considerada a repetição do ECG de base e/ou a realização de monitorização mediante os resultados da primeira avaliação, alterações das características do doente e a duração da interrupção.

O início do tratamento com etrasimod pode resultar numa redução temporária da frequência cardíaca e em atrasos na condução auriculoventricular (AV) (ver secções 4.8 e 5.1).

Recomenda-se precaução ao iniciar a administração de etrasimod em doentes a receber tratamento com um beta-bloqueador devido aos potenciais efeitos aditivos na redução da frequência cardíaca. Também devem tomar-se precauções se os doentes estiverem a receber bloqueadores dos canais de cálcio, medicamentos que prolongam o QT e substâncias antiarrítmicas de classe Ia e III, (ver secção 4.5), visto que a coadministração destas substâncias com etrasimod pode originar efeitos aditivos.

Poderá ser necessária uma interrupção temporária do tratamento com beta-bloqueadores antes do início do tratamento com etrasimod, dependendo da frequência cardíaca (FC) em repouso antes do início do tratamento com etrasimod (ver também a secção abaixo e a secção 4.5). Se a interrupção for considerada necessária, poderá reiniciar-se o tratamento com um beta-bloqueador, em função do tempo necessário para atingir a frequência cardíaca de base. O tratamento com beta-bloqueadores pode ser iniciado em doentes a receber doses estáveis de etrasimod.

Deve consultar-se um cardiologista antes do início do tratamento com etrasimod para determinar o benefício-risco geral e a estratégia de monitorização mais adequada em doentes com as seguintes condições:

- Prolongamento QT significativo ($QTcF \geq 450$ msec em indivíduos do sexo masculino, ≥ 470 msec em indivíduos do sexo feminino).
- Arritmias que necessitem de tratamento com medicamentos antiarrítmicos de classe Ia ou III.
- Doença cardíaca isquémica instável, historial de paragem cardíaca, doença cerebrovascular (ocorrida mais de 6 meses antes do início do tratamento) ou hipertensão não controlada.
- Historial de bradicardia sintomática, síncope cardiogénica recorrente ou apneia do sono não tratada grave.

Monitorização da primeira dose em doentes com determinadas condições cardíacas preexistentes

Devido ao risco de reduções temporárias da frequência cardíaca causadas pelo início do tratamento com etrasimod, recomenda-se a monitorização, durante 4 horas, quanto a sinais e sintomas de bradicardia sintomática após a primeira dose em doentes com frequência cardíaca em repouso < 50 bpm, bloqueio AV [Mobitz tipo I] de segundo grau ou historial de enfarte do miocárdio ou insuficiência cardíaca (ver secção 4.3).

Durante este período de 4 horas, deve monitorizar-se a pulsação e a tensão arterial dos doentes de hora a hora. Recomenda-se a realização de um ECG antes e no fim do período de 4 horas.

Recomenda-se a monitorização adicional nos doentes que, após o período de 4 horas:

- Apresentem uma frequência cardíaca < 45 bpm.
- Cujas frequência cardíaca apresente o valor mais baixo pós-dose, o que sugere que a redução máxima da frequência cardíaca possa ainda não ter ocorrido.

- Cujo resultado do ECG mostre evidências do surgimento de um novo bloqueio AV de segundo grau ou superior.
- Cujo intervalo QTc seja ≥ 500 mseg.

Nestes casos, deve ser iniciado um tratamento adequado e a observação deve continuar até à resolução dos sintomas/achados. Caso haja necessidade de tratamento médico, a monitorização deve continuar durante a noite, e deve repetir-se um período de monitorização de 4 horas após a administração da segunda dose de etrasimod.

Infeções

Risco de infeções

Etrasimod causa uma redução média da contagem de linfócitos no sangue periférico entre 43% a 55% em relação ao início do estudo ao longo de 52 semanas devido ao sequestro reversível de linfócitos nos tecidos linfoides (ver secção 5.1). Etrasimod pode, assim, aumentar a suscetibilidade a infeções (ver secção 4.8).

Antes do início do tratamento, deve obter-se um hemograma completo recente, que inclua uma contagem de linfócitos (ou seja, realizado nos últimos 6 meses ou após a descontinuação da terapêutica para a CU anterior).

Recomendam-se, também, avaliações periódicas do hemograma completo durante o tratamento. Em caso de confirmação de contagens absolutas de linfócitos $< 0,2 \times 10^9/l$, deve interromper-se a terapêutica com etrasimod até o nível atingir $> 0,5 \times 10^9/l$, altura na qual poderá considerar-se o reinício da administração de etrasimod (ver secção 4.2).

O início do tratamento com etrasimod em doentes com quaisquer infeções ativas deve ser retardado até a infeção estar resolvida (ver secção 4.3).

Os doentes devem ser instruídos a comunicar sintomas de infeção de imediato ao seu médico. Devem utilizar-se estratégias de diagnóstico e terapêuticas efetivas em doentes com sintomas de infeção no decorrer da terapêutica.

Se um doente desenvolver uma infeção grave, deve ser considerada a interrupção do tratamento com etrasimod.

Tendo em conta que efeitos farmacodinâmicos residuais, tais como efeitos de redução da contagem de linfócitos no sangue periférico, podem persistir até 2 semanas após a descontinuação do tratamento com etrasimod, recomenda-se a continuação da monitorização quanto ao aparecimento de infeções durante esse período (ver secção 5.1).

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

A LMP é uma infeção viral oportunista do cérebro causada pelo vírus *John Cunningham* (JC), que ocorre tipicamente em doentes imunocomprometidos e pode conduzir a incapacidade grave ou à morte. Os sintomas típicos associados à LMP são diversificados, evoluem em dias ou semanas e incluem enfraquecimento progressivo num dos lados do corpo ou descoordenação dos membros, perturbação da visão e alterações no raciocínio, memória e orientação, o que leva a confusão e a alterações da personalidade.

Foram notificados casos de LMP em doentes com esclerose múltipla tratados com moduladores do recetor da esfingosina 1-fosfato (S1P) e foram associados a alguns fatores de risco (por ex., doentes imunocomprometidos, politerapêutica com imunossuppressores). Os médicos devem estar atentos a sintomas clínicos ou a achados neurológicos inexplicáveis que possam ser sugestivos de LMP. Caso exista suspeita de LMP, deve interromper-se o tratamento com etrasimod até que a possibilidade de LMP seja excluída mediante uma avaliação de diagnóstico adequada.

Em caso de confirmação de LMP, o tratamento com etrasimod deve ser descontinuado.

Tratamento anterior e concomitante com terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras não corticosteroides

Em estudos clínicos, os doentes que receberam etrasimod não deviam receber tratamento concomitante com terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras não corticosteroides utilizadas para o tratamento da CU. Em estudos clínicos, foi autorizada a utilização concomitante de corticosteroides. No entanto, os dados a longo prazo relativos à utilização concomitante de etrasimod e corticosteroides são limitados (ver secção 5.1).

Deve proceder-se com precaução ao coadministrar etrasimod e terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras (incluindo corticosteroides) aos doentes, devido ao risco de efeitos aditivos no sistema imunitário durante esse tratamento (ver secção 4.5).

Ao mudar de terapêuticas imunossupressoras para o tratamento com etrasimod, deve considerar-se a duração dos efeitos e o mecanismo de ação para evitar efeitos aditivos indesejados no sistema imunitário. Poderá ser necessário um período de *washout*.

Imunizações

Não existem dados disponíveis sobre a segurança e a eficácia de vacinas em doentes a tomar etrasimod. As vacinas poderão ser menos efetivas se administradas durante o tratamento com etrasimod. Caso seja necessária a imunização com vacinas vivas atenuadas, estas devem ser administradas pelo menos 4 semanas antes do início do tratamento com etrasimod. Deve evitar-se a utilização de vacinas vivas atenuadas durante e pelo menos 2 semanas após o fim do tratamento com etrasimod (ver secção 5.1).

Recomenda-se a atualização das vacinas de acordo com o plano nacional de vacinação em vigor antes do início da terapêutica com etrasimod.

Lesões no fígado

Pode ocorrer a elevação de aminotransferases em doentes a receber tratamento com etrasimod (ver secção 4.8). Devem avaliar-se os níveis recentes de transaminases e bilirrubina (ou seja, nos últimos 6 meses) antes do início do tratamento com etrasimod.

Na ausência de sintomas clínicos, devem monitorizar-se os níveis das transaminases hepáticas e de bilirrubina nos meses 1, 3, 6, 9 e 12 da terapêutica e periodicamente daí em diante.

Em doentes que desenvolvam sintomas sugestivos de disfunção hepática, tais como náuseas inexplicáveis, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia e/ou urina escura, devem avaliar-se as enzimas hepáticas. Etrasimod deve ser descontinuado em caso de confirmação de lesões significativas no fígado (por exemplo, se a alanina aminotransferase (ALT) registar níveis 3 vezes mais elevados do que o limite superior do normal (LSN) e a bilirrubina total for 2 vezes superior ao LSN).

A retoma da terapêutica dependerá da determinação de outra causa para as lesões no fígado e dos benefícios para o doente que retome a terapêutica com etrasimod em comparação com os riscos de recorrência de disfunção hepática. Embora não existam dados que permitam determinar que os doentes com doenças hepáticas preexistentes estão em risco acrescido de desenvolver valores elevados das provas da função hepática ao tomar etrasimod, deve proceder-se com precaução no caso de doentes com um historial de doenças hepáticas significativas.

Tensão arterial aumentada

Em estudos clínicos, a hipertensão foi notificada com mais frequência em doentes tratados com etrasimod do que em doentes tratados com placebo (ver secção 4.8). A tensão arterial deve ser monitorizada e tratada adequadamente durante o tratamento com etrasimod.

Mulheres com potencial para engravidar

Com base em estudos em animais, etrasimod pode causar danos no feto (ver secções 4.6 e 5.3). Devido ao risco para o feto, etrasimod é contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes (ver secções 4.3 e 4.6). Antes do início do tratamento, as mulheres com potencial para engravidar têm de ser informadas sobre o referido risco para o feto, têm de ter um teste de gravidez negativo e têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e, pelo menos, 14 dias após a descontinuação do tratamento (ver secção 4.6).

Edema macular

Os moduladores do recetor S1P, incluindo etrasimod, têm sido associados a um risco acrescido de edema macular. Foi notificado edema macular com ou sem sintomas visuais em 0,3% dos doentes tratados com Velsipity.

Os doentes com antecedentes de diabetes *mellitus*, uveíte e/ou doença retiniana subjacente/coexistente estão em risco acrescido de edema macular durante a terapêutica com etrasimod (ver secção 4.8). Recomenda-se que estes doentes façam uma avaliação oftalmológica antes do início do tratamento com etrasimod, bem como avaliações de seguimento durante a terapêutica.

Em doentes sem os fatores de risco acima mencionados, recomenda-se uma avaliação oftalmológica do fundo do olho, incluindo da mácula, nos primeiros 3-4 meses após iniciar o tratamento com etrasimod (os casos notificados com etrasimod ocorreram nesta janela temporal) e a qualquer momento em caso de uma alteração na visão durante o tratamento com etrasimod.

Os doentes que apresentem sintomas oculares ou edema macular devem ser avaliados e, em caso de confirmação, o tratamento com etrasimod deve ser descontinuado. Após a resolução, a decisão de retomar o tratamento com etrasimod deve ter em conta os potenciais benefícios e riscos para o doente individual.

Neoplasias malignas

Foram notificados casos de neoplasias malignas (incluindo neoplasias malignas cutâneas) em doentes tratados com moduladores do recetor S1P. Se forem observadas lesões cutâneas suspeitas, estas devem ser avaliadas de imediato.

Uma vez que existe um risco potencial de aparecimento de excrescências cutâneas malignas, os doentes tratados com etrasimod devem ser aconselhados a evitar a exposição solar sem proteção. Estes doentes não devem receber fototerapia concomitante com radiação UV-B ou fotoquimioterapia PUVA.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

Foram notificados casos raros de PRES em doentes a receber moduladores do recetor S1P. Se um doente tratado com etrasimod desenvolver quaisquer sintomas/sinais neurológicos ou psiquiátricos (por ex., défice cognitivo, alterações comportamentais, perturbações visuais corticais ou quaisquer outros sintomas/sinais corticais neurológicos), quaisquer sintomas/sinais sugestivos de um aumento da pressão intracraniana ou aceleração da deterioração neurológica, o médico deve agendar de imediato um exame físico e neurológico completo, bem como ponderar a realização de uma ressonância magnética (RMN). Os sintomas de PRES são, normalmente, reversíveis, mas podem evoluir para

acidente vascular cerebral isquémico ou hemorragia cerebral. Atrasos no diagnóstico e tratamento podem causar sequelas neurológicas permanentes. Em caso de suspeita de PRES, o tratamento com etrasimod deve ser descontinuado.

Interações medicamentosas, polimorfismo da CYP2C9

Etrasimod não deve ser coadministrado com um medicamento ou um conjunto de medicamentos que são inibidores moderados a potentes de duas ou mais das seguintes enzimas do CYP (CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4) devido ao risco de aumento da exposição ao etrasimod (ver secção 4.5).

A utilização de etrasimod não é recomendada quando coadministrado com um medicamento ou um conjunto de medicamentos que são indutores moderados a potentes de duas ou mais das seguintes enzimas do CYP (CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4) devido ao risco de diminuição da exposição ao etrasimod (ver secção 4.5).

A utilização de etrasimod não é recomendada em doentes que se saiba ou suspeite serem metabolizadores fracos da CYP2C9 (< 5% da população) e que tomem medicamentos que são inibidores moderados ou potentes da CYP2C8 e/ou da CYP3A4, devido ao risco de aumento da exposição ao etrasimod (ver secção 4.5).

Efeitos respiratórios

Foram observadas reduções no volume expiratório forçado absoluto no 1.º segundo (VEF₁) e na capacidade vital forçada (CVF) em doentes tratados com moduladores do recetor S1P, incluindo etrasimod. Etrasimod deve ser utilizado com precaução em doentes com doença respiratória grave (por ex., fibrose pulmonar, asma e doença pulmonar obstrutiva crónica).

Excipientes

Tartrazina

Este medicamento contém tartrazina (E102), a qual pode provocar reações alérgicas.

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito dos inibidores da CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4 no etrasimod

A coadministração de etrasimod com fluconazol (inibidor moderado da CYP2C9 e CYP3A4) no estado estacionário aumentou a exposição (AUC) ao etrasimod em 84%. A coadministração de etrasimod com um medicamento ou um conjunto de medicamentos que são inibidores moderados a potentes de duas ou mais das seguintes enzimas do CYP (CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4) (por ex., fluconazol) aumenta a exposição ao etrasimod e não é recomendada (ver secção 4.4).

Efeito dos indutores da CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4 no etrasimod

A coadministração de etrasimod com rifampicina (indutor potente da CYP3A4 e indutor moderado da CYP2C8 e CYP2C9) diminuiu a exposição (AUC) ao etrasimod em 49%. A coadministração de etrasimod com um medicamento ou um conjunto de medicamentos que são indutores moderados a potentes de duas ou mais das seguintes enzimas do CYP (CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4) (por ex., rifampicina, enzalutamida) diminui a exposição ao etrasimod e não é recomendada (ver secção 4.4).

Efeito do polimorfismo da CYP2C9

Devido ao potencial para o aumento da exposição ao etrasimod, a coadministração de etrasimod não é recomendada em doentes que se saiba ou suspeite serem metabolizadores fracos da CYP2C9 (< 5% da população) e que tomem medicamentos que são inibidores moderados ou potentes da CYP2C8 e/ou da CYP3A4 (ver secção 4.4).

Beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio

O início da toma de um beta-bloqueador associado ao tratamento com etrasimod estável não foi estudado.

O efeito da coadministração de etrasimod e de um bloqueador dos canais de cálcio não foi estudado.

Recomenda-se precaução em doentes a receber medicamentos que reduzam a frequência cardíaca ou a condução auriculoventricular devido aos potenciais efeitos aditivos na redução da frequência cardíaca (ver secção 4.4).

Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongam o intervalo QT e medicamentos que podem reduzir a frequência cardíaca

O efeito de etrasimod não foi estudado em doentes a tomar medicamentos que prolongam o intervalo QT.

Os medicamentos antiarrítmicos de classe Ia (por ex., quinidina, procainamida) e de classe III (por ex., amiodarona, sotalol) foram associados a casos de *Torsades de Pointes* em doentes com bradicardia. Caso se considere o início do tratamento com etrasimod em doentes que estejam a tomar medicamentos antiarrítmicos de classe Ia ou de classe III, deve procurar-se aconselhamento de um cardiologista (ver secção 4.4).

Devido a potenciais efeitos aditivos na frequência cardíaca, caso se considere o início do tratamento com etrasimod em doentes que estejam a tomar medicamentos que prolongam o intervalo QT, deve procurar-se aconselhamento de um cardiologista (ver secção 4.4).

Terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras não corticosteroides

O efeito de etrasimod não foi estudado em conjunto com terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras não corticosteroides. Deve proceder-se com precaução durante a administração concomitante devido ao risco de efeitos aditivos no sistema imunitário no decorrer das referidas terapêuticas e nas semanas após a administração (ver secção 4.4).

Imunização

As vacinas podem ser menos efetivas se administradas durante e até 2 semanas após a descontinuação do tratamento com etrasimod. A utilização de vacinas vivas atenuadas pode acarretar risco de infeção e deve, portanto, ser evitada durante o tratamento com etrasimod, bem como pelo menos 2 semanas após a descontinuação do tratamento com etrasimod (ver secção 4.4).

Contracetivos orais

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética e na farmacodinâmica de um contracetivo oral contendo 30 mcg de etinilestradiol e 150 mcg de levonorgestrel quando coadministrado com etrasimod. A coadministração de etrasimod com um contracetivo oral contendo etinilestradiol e levonorgestrel aumenta os valores de AUC do etinilestradiol e do levonorgestrel em, aproximadamente, 24% e 32%, respetivamente.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/métodos contraceptivos em mulheres

Velsipity é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos efetivos (ver secção 4.3). Assim, antes do início do tratamento em mulheres com potencial para engravidar, tem de se obter um teste de gravidez negativo e deve ser prestado aconselhamento relativamente ao risco grave para o feto. Devido ao tempo necessário para eliminar etrasimod do organismo após a interrupção do tratamento, o risco potencial para o feto poderá persistir, pelo que as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com etrasimod, bem como durante 14 dias após a descontinuação do tratamento (ver secção 4.4).

Na lista de verificação para profissionais de saúde, encontram-se incluídas medidas específicas. Estas medidas devem ser implementadas antes da prescrição de etrasimod a doentes do sexo feminino e durante o tratamento.

Gravidez

Os dados sobre a utilização de etrasimod em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A experiência clínica com outro modulador do recetor da esfingosina-1-fosfato indicou um risco 2 vezes superior de malformações congénitas graves quando administrado durante a gravidez, em comparação com a taxa observada na população geral. Com base na experiência humana, o etrasimod pode causar malformações congénitas quando administrado durante o primeiro trimestre de gravidez. Os dados limitados disponíveis sobre utilização em humanos de etrasimod também sugerem um risco acrescido de resultados anormais na gravidez. Consequentemente, Velsipity é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

O tratamento com etrasimod deve ser interrompido pelo menos 14 dias antes do planeamento de uma gravidez (ver secção 4.4). Se uma mulher engravidar durante o tratamento, a administração de etrasimod tem de ser imediatamente descontinuada. Deve ser prestado aconselhamento médico relativamente ao risco de efeitos nocivos para o feto associados ao tratamento, bem como devem realizar-se exames de seguimento.

Amamentação

Desconhece-se se etrasimod é excretado no leite humano. Um estudo em fêmeas de rato a amamentar indicou excreção de etrasimod no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Etrasimod não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

O efeito de etrasimod na fertilidade humana não foi avaliado. Em estudos em animais, não foram observados efeitos adversos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de etrasimod sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

No entanto, os doentes que sentirem tonturas após a toma de etrasimod devem evitar conduzir ou utilizar máquinas até que as tonturas desapareçam (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são linfopenia (11%) e cefaleia (7%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas em doentes tratados com etrasimod estão listadas por classe de sistemas de órgãos (CSO) e categoria de frequência. Em cada CSO e grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

As frequências dividem-se nas seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$).

Tabela 1: Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infeções e infestações		Infeção das vias urinárias ^a , Infeção das vias respiratórias inferiores ^b	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfopenia ^c	Neutropenia	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipercolesterolemia ^d	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia, tonturas	
Afeções oculares		Insuficiência visual	Edema macular
Cardiopatias		Bradicardia ^e	Bloqueio auriculoventricular ^f
Vasculopatias		Hipertensão	
Afeções hepatobiliares		Aumento das enzimas hepáticas	

^a Infeção das vias urinárias inclui infeção das vias urinárias e cistite.

^b Infeção das vias respiratórias inferiores incluem bronquite e pneumonia.

^c Linfopenia inclui linfopenia, diminuição da contagem de linfócitos e diminuição da percentagem de linfócitos.

^d Hipercolesterolemia inclui hipercolesterolemia e aumento do colesterol no sangue.

^e Bradicardia inclui bradicardia e bradicardia sinusal. Ver “Descrição de reações adversas selecionadas” abaixo.

^f Bloqueio auriculoventricular inclui Mobitz tipo I de primeiro ou segundo grau. Ver “Descrição de reações adversas selecionadas” abaixo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Bradicardia

Nos estudos ELEVATE UC 52 e ELEVATE UC 12, foi notificada bradicardia como uma reação adversa no dia do início do tratamento em 1,5% dos doentes tratados com etrasimod. No Dia 2, foi notificada bradicardia como uma reação adversa em 0,4% dos doentes tratados com etrasimod. Bradicardia foi registada mais frequentemente na monitorização por ECG (ver secção 5.1).

Nos estudos ELEVATE UC 52 e ELEVATE UC 12, no dia do início do tratamento, foram notificados como uma reação adversa casos de bloqueios AV Mobitz tipo I de primeiro e segundo grau em 0,6% dos doentes tratados com etrasimod. Os casos de bloqueios AV foram, na sua maioria, temporários e assintomáticos. O prolongamento do intervalo PR foi registado mais frequentemente na monitorização por ECG (ver secção 5.1).

Infeções

Nos estudos ELEVATE UC 52 e ELEVATE UC 12, a taxa global de infeções e a taxa de infeções graves em doentes tratados com etrasimod foi comparável à dos doentes que receberam placebo (18,8% vs. 17,7% e 0,6% vs. 1,9%, respetivamente). O etrasimod aumentou o risco de infeções das vias urinárias e infeções das vias respiratórias inferiores (ver Tabela 1).

Redução da contagem de linfócitos e neutrófilos no sangue

Etrasimod bloqueia parcial e reversivelmente a capacidade de saída dos linfócitos dos órgãos linfoides, reduzindo o número de linfócitos no sangue periférico (ver secção 5.1). A proporção de doentes tratados com etrasimod cujas contagens de linfócitos registaram valores inferiores a $0,2 \times 10^9/l$ foi de 3,5% nos estudos ELEVATE UC 52 e ELEVATE UC 12. Estes acontecimentos não conduziram à descontinuação do tratamento. Etrasimod causou uma diminuição reversível na contagem de neutrófilos; a proporção de doentes tratados com etrasimod que apresentaram contagens de neutrófilos inferiores a $0,5 \times 10^9/l$ foi de 0,2% nos estudos ELEVATE UC 52 e ELEVATE UC 12. Estes acontecimentos não levaram à descontinuação do tratamento.

Enzimas hepáticas elevadas

Nos estudos ELEVATE UC 52 e ELEVATE UC 12, a ALT registou valores 5 vezes e 3 vezes o LSN ou mais em 0,9% e 4,0% dos doentes tratados com etrasimod, respetivamente.

A maioria (75%) dos doentes com níveis de ALT superiores ao triplo do LSN continuou o tratamento com etrasimod e os valores baixaram para menos de 3 vezes o LSN no decorrer do tratamento.

No geral, a percentagem de descontinuação devido a aumentos nos valores das enzimas hepáticas foi de 0,4% em doentes tratados com etrasimod.

Enzima hepática aumentada inclui acontecimentos de gama-glutamyltransferase aumentada, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, enzima hepática aumentada, função hepática anormal, doença do fígado, prova da função hepática anormal e transaminases aumentadas (ver tabela 1).

Tensão arterial aumentada

Nos estudos ELEVATE UC 52 e ELEVATE UC 12, a tensão arterial sistólica dos doentes tratados com etrasimod registou um aumento médio de, aproximadamente, 1 mmHg a 4 mmHg, enquanto a tensão arterial diastólica registou um aumento médio de, aproximadamente, 1 mmHg a 2 mmHg. O aumento foi detetado pela primeira vez após 2 semanas de tratamento e manteve-se dentro do intervalo médio especificado relativamente aos aumentos da tensão arterial ao longo do tratamento. A hipertensão foi notificada como reação adversa em 2,1% dos doentes tratados com etrasimod. Todos os casos foram ligeiros a moderados em termos de gravidade.

Edema macular

Nos estudos ELEVATE UC 52 e ELEVATE UC 12, foi notificado edema macular em 0,4% dos doentes tratados com etrasimod.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Em doentes com sobredosagem de etrasimod, os sinais e sintomas de bradicardia devem ser vigiados, podendo incluir monitorização durante a noite. Devem realizar-se medições regulares da frequência

cardíaca, da tensão arterial, bem como ECG. Não existe um antídoto específico para o etrasimod disponível. A redução da frequência cardíaca induzida por etrasimod pode ser revertida através da administração de atropina parentérica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores, moduladores do recetor da esfingosina 1-fosfato (S1P), etrasimod, código ATC: L04AE05

Mecanismo de ação

Etrasimod é um modulador do recetor da esfingosina-1-fosfato (S1P) que se liga aos recetores S1P₁, 4 e 5 (S1P_{1,4,5}) e é um agonista equilibrado da proteína G e da beta-arrestina no S1P₁. Etrasimod tem atividade mínima no S1P₃ e não tem atividade no S1P₂. Etrasimod bloqueia parcial e reversivelmente a capacidade de saída dos linfócitos dos órgãos linfoides, reduzindo o número de linfócitos no sangue periférico, o que resulta na diminuição do número de linfócitos ativados no tecido.

Desconhece-se o mecanismo através do qual o etrasimod exerce efeitos terapêuticos na CU, mas é possível que envolva a redução da migração de linfócitos para locais de inflamação. A redução de linfócitos induzida pelo etrasimod na circulação periférica tem efeitos diferenciais nas subpopulações de leucócitos, verificando-se maiores diminuições no número de células envolvidas na resposta imunitária adaptativa, conhecida por estar associada à patologia da CU. Etrasimod tem um impacto mínimo nas células envolvidas na resposta imunitária inata, que contribuem para o processo de imunovigilância.

Efeitos farmacodinâmicos

Frequência e ritmo cardíaco

A toma de etrasimod pode resultar numa redução temporária da frequência cardíaca e da condução AV após o início do tratamento (ver secções 4.4 e 4.8). No Dia 1, nos doentes com CU dos estudos ELEVATE UC 52 e ELEVATE UC 12, 33% dos indivíduos tiveram bradicardia (FC mais baixa abaixo de 60 bpm nas primeiras 4 horas), ou bradicardia significativa em 2,5% (FC mais baixa abaixo de 50 bpm). Nenhum doente apresentou FC < 40 bpm após a primeira dose. Foi observada a maior diminuição da média da frequência cardíaca nas horas 2 ou 3 pós-dose. No Dia 1, a alteração média (DP) no intervalo PR desde a pré-dose até 4 horas pós-dose com etrasimod foi de 5,5 mseg (18,84). Foi registado prolongamento do intervalo PR > 200 mseg no ECG em 5,1% e prolongamento de grau superior (> 230 mseg) em 1,8% dos indivíduos.

Redução das contagens de linfócitos e neutrófilos no sangue

Em estudos clínicos controlados, as contagens médias de linfócitos diminuíram para, aproximadamente, 50% em relação ao início do estudo após 2 semanas (contagens médias de linfócitos no sangue de, aproximadamente, $0,9 \times 10^9/l$), o que é consistente com o mecanismo de ação, e as contagens médias de linfócitos mantiveram-se baixas durante o tratamento uma vez por dia com etrasimod. Foi observada uma redução nas contagens de neutrófilos em estudos clínicos controlados com etrasimod, as contagens médias de neutrófilos estiveram geralmente no intervalo normal durante o tratamento com etrasimod. As contagens reduzidas de neutrófilos foram mantidas durante o tratamento com etrasimod e foram reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Os subconjuntos de células B [CD19⁺] e T [CD3⁺], células T auxiliares [CD3⁺CD4⁺] e células T citotóxicas [CD3⁺CD8⁺] do sangue periférico diminuíram, ao passo que as células *natural killer* e os monócitos não. As células T auxiliares demonstraram ser mais sensíveis aos efeitos de etrasimod do que as células T citotóxicas.

As contagens de linfócitos absolutas no sangue periférico voltaram ao intervalo normal em 90% dos doentes entre 1 a 2 semanas após a interrupção do tratamento, com base num modelo farmacocinético/farmacodinâmico populacional.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de etrasimod foi avaliada em 2 estudos clínicos aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo (ELEVATE UC 52 e ELEVATE UC 12) em doentes entre os 16 e os 80 anos de idade com colite ulcerosa ativa moderada a grave.

Ambos os estudos incluíram doentes que tinham uma resposta inadequada, falta de resposta ou intolerância a uma ou mais das seguintes opções de tratamento: aminosalicilatos orais, corticosteroides, tiopurinas, inibidores das Janus cinases (JAK) ou um medicamento biológico (p. ex., inibidor do TNF, anti-integrina, anti-IL12/23). Os participantes incluídos tinham CU confirmada por endoscopia e histopatologia, sendo a extensão da doença ≥ 10 cm a partir da margem anal. Os doentes com proctite isolada também foram incluídos no estudo, desde que cumprissem todos os restantes critérios de inclusão.

Os participantes tinham uma pontuação Mayo modificada (mMS) de 4 a 9, com uma pontuação endoscópica (ES) ≥ 2 e subpontuação de hemorragia retal (RB) ≥ 1 . A avaliação primária teve por base uma população com uma mMS de 5 a 9. Os doentes que participaram em ambos os estudos tinham uma média de idades de 40 anos, sendo que 3 (0,4%) dos doentes tinham menos de 18 anos de idade e 45 (6%) dos doentes tinham 65 ou mais anos de idade; 57% eram do sexo masculino, 82% eram caucasianos e 13% eram asiáticos.

Os participantes do estudo poderiam ter recebido as seguintes terapêuticas para a CU concomitantes: doses diárias estáveis de aminosalicilatos orais e/ou corticosteroides orais (≤ 20 mg de prednisona, ≤ 9 mg de budesonida ou esteroides equivalentes). Não era permitido o tratamento concomitante com imunomoduladores, terapêuticas biológicas, ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) retal ou corticosteroides retais.

ELEVATE UC 52

O ELEVATE UC 52 consistiu num estudo de tratamento, no qual 433 doentes foram aleatorizados para receber 2 mg de etrasimod ou placebo numa proporção de 2:1, administrados oralmente uma vez por dia. Os doentes continuaram a receber o tratamento que lhes tinha sido atribuído durante todo o estudo.

No início do estudo, os participantes tinham uma mediana de mMS de 7 e 8% dos participantes apresentavam proctite isolada. Um total de 30% dos doentes tinha exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK; um total de 14% dos doentes tinha exposição a > 1 medicamento biológico/inibidor das JAK e 11% dos doentes tinha exposição prévia a anti-integrinas. No início do estudo, 77% dos doentes estavam a receber aminosalicilatos orais e 31% dos doentes estavam a receber corticosteroides orais.

Os parâmetros coprimários foram a proporção de doentes que atingiram remissão clínica na semana 12 e na semana 52, com a remissão clínica definida como subpontuação de frequência de dejeções (SF) de 0 (ou 1, com uma diminuição ≥ 1 ponto desde o início do estudo), subpontuação RB de 0 e ES ≤ 1 (excluindo friabilidade). Os parâmetros secundários incluíram a proporção de doentes que atingiram melhoria endoscópica, remissão sintomática, cicatrização da mucosa, resposta clínica, remissão clínica sem corticosteroides e remissão clínica sustentada. A análise primária foi realizada na semana 12 e na semana 52 nos doentes com doença ativa moderada a grave, definida como uma mMS de 5 a 9 (consulte a Tabela 2).

Dos 433 doentes aleatorizados, 91,7% e 86,1% dos doentes concluíram a semana 12 nos grupos de etrasimod e placebo, respetivamente. A partir da semana 12, o tratamento nos doentes que não

registaram melhorias desde o início do estudo ou que cumpriam os critérios de agravamento da doença podia ser descontinuado, de acordo com o critério do investigador, e estes podiam continuar no estudo de extensão aberto. Neste estudo de tratamento, 55,7% e 31,9% concluíram a semana 52 do tratamento nos grupos de etrasimod e placebo, respetivamente.

Uma proporção significativamente superior de doentes tratados com etrasimod atingiu remissão clínica, melhoria endoscópica, remissão sintomática e cicatrização da mucosa na semana 12 e na semana 52, remissão clínica sem corticosteroides e remissão clínica sustentada na semana 52, comparado com o placebo (consulte a Tabela 2).

Tabela 2: Proporção de doentes que atingiram os parâmetros de eficácia na semana 12 e na semana 52 no estudo ELEVATE UC 52

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Diferença do tratamento (IC de 95%) ^a
	n	%	n	%	
Parâmetros da semana 12					
Remissão clínica ^b	10	7%	74	27%	20% (13%, 27%) ^l
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	9/93	10%	60/194	31%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	1/42	2%	14/80	18%	
Melhoria endoscópica ^c	19	14%	96	35%	21% (13%, 29%) ^l
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	17/93	18%	76/194	39%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	2/42	5%	20/80	25%	
Remissão sintomática ^d	29	22%	126	46%	25% (15%, 34%) ^l
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	22/93	24%	101/194	52%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	7/42	17%	25/80	31%	
Cicatrização da mucosa ^e	6	4%	58	21%	17% (11%, 23%) ^l
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	6/93	7%	47/194	24%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	0/42	0%	11/80	14%	

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Diferença do tratamento (IC de 95%) ^a
	n	%	n	%	
Resposta clínica^f	46	34%	171	62%	28% (19%, 38%)^l
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	35/93	38%	132/194	68%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	11/42	26%	39/80	49%	
Parâmetros da semana 52					
Remissão clínica^b	9	7%	88	32%	25% (18%, 32%)^l
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	7/93	8%	71/194	37%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	2/42	5%	17/80	21%	
Melhoria endoscópica^c	14	10%	102	37%	27% (19%, 34%)^l
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	12/93	13%	78/194	40%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	2/42	5%	24/80	30%	
Remissão sintomática^d	25	19%	119	43%	25% (16%, 34%)^l
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	19/93	20%	97/194	50%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	6/42	14%	22/80	28%	
Cicatrização da mucosa^e	11	8%	73	27%	18% (11%, 25%)^l
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	10/93	11%	55/194	28%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	1/42	2%	18/80	23%	
Resposta clínica^f	31	23%	132	48%	25% (16%, 34%)^l

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Diferença do tratamento (IC de 95%) ^a
	n	%	n	%	
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	25/93	27%	103/194	53%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	6/42	14%	29/80	36%	
Remissão clínica sustentada^g	3	2%	49	18%	16% (11%, 21%)^l
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	2/93	2%	41/194	21%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	1/42	2%	8/80	10%	
Remissão clínica sem corticosteroides^h	9	7%	88	32%	25% (18%, 32%)^l
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	7/93	8%	71/194	37%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	2/42	5%	17/80	21%	
Remissão clínica sem corticosteroides em doentes tratados com corticosteroides no início do estudoⁱ	3/40	8%	27/87	31%	23% (10%, 36%)^l
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	2/26	8%	22/59	37%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	1/14	7%	5/28	18%	
Remissão sintomática sem corticosteroides^j	25	19%	119	43%	25% (16%, 34%)^l
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	19/93	20%	97/194	50%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	6/42	14%	22/80	28%	
Melhoria endoscópica sem corticosteroides^k	14	10%	101	37%	26% (19%, 34%)^l
Sem exposição prévia a medicamentos	12/93	13%	78/194	40%	

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Diferença do tratamento (IC de 95%) ^a
	n	%	n	%	
biológicos/inibidores das JAK					
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	2/42	5%	23/80	29%	

^a Diferença entre tratamentos (ajustada para fatores de estratificação de exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK, utilização de corticosteroides no início do estudo e grupo de mMS no início do estudo).

^b A remissão clínica foi definida como subpontuação SF de 0 (ou 1 com uma diminuição ≥ 1 ponto desde o início do estudo), subpontuação RB de 0 e ES ≤ 1 (excluindo friabilidade).

^c A melhoria endoscópica foi definida como ES ≤ 1 (excluindo friabilidade).

^d A remissão sintomática foi definida como subpontuação SF de 0 (ou 1 com uma diminuição ≥ 1 ponto desde o início do estudo) e subpontuação RB de 0.

^e A cicatrização da mucosa foi definida como ES ≤ 1 (excluindo friabilidade) com remissão histológica (pontuação do Índice de Geboes $< 2,0$, o que indica ausência de neutrófilos nas criptas epiteliais ou na lamina própria, ausência de aumento de eosinófilos e ausência de destruição das criptas, erosões, ulcerações ou tecido de granulação).

^f A resposta clínica foi definida como uma diminuição de ≥ 2 pontos e $\geq 30\%$ desde o início do estudo na mMS e uma diminuição de ≥ 1 ponto desde o início do estudo na subpontuação RB ou uma subpontuação RB absoluta ≤ 1 .

^g A remissão clínica sustentada foi definida como remissão clínica tanto na semana 12 como na semana 52.

^h A remissão clínica sem corticosteroides foi definida como remissão clínica na semana 52 sem a administração de corticosteroides durante, pelo menos, 12 semanas imediatamente antes da semana 52.

ⁱ A remissão clínica sem corticosteroides nos doentes tratados com corticosteroides no início do estudo foi definida como remissão clínica na semana 52 sem a administração de corticosteroides durante, pelo menos, 12 semanas imediatamente antes da semana 52 nos pacientes tratados com corticosteroides no início do estudo.

^j A remissão sintomática sem corticosteroides foi definida como subpontuação SF de 0 (ou 1 com uma diminuição ≥ 1 ponto desde o início do estudo) e subpontuação RB de 0 durante, pelo menos, 12 semanas imediatamente antes da semana 52.

^k A melhoria endoscópica sem corticosteroides foi definida como ES ≤ 1 (excluindo friabilidade) durante, pelo menos, 12 semanas imediatamente antes da semana 52.

^l $p < 0,001$.

Análise suplementar da mMS de 4

Os resultados da eficácia nos doentes com uma mMS de 4 (incluindo ES ≥ 2 e subpontuação RB ≥ 1) foram consistentes com os da análise primária.

Proctite isolada

Uma proporção superior de doentes com proctite isolada no início do estudo tratados com etrasimod, comparado com o placebo, atingiu remissão clínica na semana 12 (46% vs. 29%) e na semana 52 (42% vs. 14%).

Início precoce de melhoria sintomática

Na semana 2 (primeira consulta do estudo), uma proporção superior de doentes tratados com etrasimod, comparado com o placebo, atingiu remissão sintomática (16% vs. 11%). Na semana 4, uma proporção superior de doentes tratados com etrasimod, comparado com o placebo, atingiu remissão sintomática completa (11% vs. 4%), definida como subpontuação SF de 0 e subpontuação RB de 0.

Avaliação endoscópica e histológica

A normalização do aspeto endoscópico da mucosa (remissão endoscópica) foi definida como ES de 0. Uma proporção superior de doentes tratados com etrasimod, comparado com o placebo, atingiu

remissão endoscópica na semana 12 (15% vs. 4%), na semana 52 (26% vs. 6%) e tanto na semana 12 como na semana 52 (11% vs. 2%).

A remissão endoscópica e uma pontuação histológica de Geboes < 2,0 (o que indica ausência de neutrófilos nas criptas epiteliais ou na lamina própria, ausência de aumento de eosinófilos e ausência de destruição das criptas, erosões, ulcerações ou tecido de granulação) foram atingidas por uma proporção superior de doentes tratados com etrasimod, comparado com o placebo, na semana 12 (11% vs. 2%) e na semana 52 (18% vs. 5%).

Dor abdominal e urgência intestinal

Na semana 12, uma proporção superior de doentes tratados com etrasimod, comparado com o placebo, apresentou ausência de dor abdominal (27% vs. 13%) e ausência de urgência intestinal (19% vs. 7%). Na semana 52, uma proporção superior de doentes tratados com etrasimod, comparado com o placebo, apresentou ausência de dor abdominal (22% vs. 7%) e ausência de urgência intestinal (19% vs. 8%).

Questionário de Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ)

Os doentes tratados com etrasimod, comparado com o placebo, apresentaram melhorias superiores desde o início do estudo na pontuação total do IBDQ. As alterações na pontuação total do IBDQ na semana 12 desde o início do estudo com etrasimod, comparado com o placebo, foram de 42,8 e 27,4, respetivamente, e as alterações na pontuação total do IBDQ na semana 52 desde o início do estudo com etrasimod, comparado com o placebo, foram de 55,8 e 38,1, respetivamente.

ELEVATE UC 12

No estudo ELEVATE UC 12, um total de 354 doentes foram aleatorizados para receber 2 mg de etrasimod ou placebo numa proporção de 2:1, administrados por via oral uma vez por dia.

No início do estudo, os participantes tinham uma mediana mMS de 7, sendo que 5,6% dos doentes tinham uma mMS de 4, 67% tinham uma mMS de 5 a 7 (doença ativa moderada) e 27,4% tinham uma mMS > 7 (doença ativa grave). Da totalidade dos participantes, 8% apresentavam proctite isolada. Um total de 33% dos doentes tinha exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK; um total de 18% dos doentes tinha exposição a > 1 medicamento biológico/inibidor das JAK e 12% dos doentes tinha exposição prévia a anti-integrinas. No início do estudo, 83% dos doentes estavam a receber aminosalicilatos orais e 28% dos doentes estavam a receber corticosteroides orais.

Dos 354 doentes aleatorizados, 89,5% e 88,8% dos doentes concluíram a semana 12 nos grupos de etrasimod e placebo, respetivamente.

O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes que atingiram a remissão clínica na semana 12. Os parâmetros de avaliação secundários incluíram a proporção de doentes que atingiram melhoria endoscópica, remissão sintomática, cicatrização da mucosa e resposta clínica na semana 12. A análise primária foi realizada na semana 12 nos doentes com doença ativa moderada a grave, definida como uma mMS de 5 a 9 (consultar a Tabela 3).

Uma proporção significativamente superior de doentes tratados com etrasimod atingiu remissão clínica, melhoria endoscópica, remissão sintomática e cicatrização da mucosa na semana 12, comparado com o placebo (consultar a Tabela 3).

Tabela 3: Proporção de doentes que atingiram os parâmetros de avaliação da eficácia na semana 12 no estudo ELEVATE UC 12

Parâmetros de avaliação	Placebo N = 112		Etrasimod 2 mg N = 222		Diferença entre tratamentos (IC de 95%) ^a
	n	%	n	%	
Remissão clínica^b	17	15%	55	25%	10% (1%, 18%)^g
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	12/74	16%	41/148	28%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	5/38	13%	14/74	19%	
Melhoria endoscópica^c	21	19%	68	31%	12% (3%, 21%)^g
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	14/74	19%	51/148	35%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	7/38	18%	17/74	23%	
Remissão sintomática^d	33	30%	104	47%	17% (7%, 28%)^g
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	23/74	31%	73/148	49%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	10/38	26%	31/74	42%	
Cicatrização da mucosa^e	10	9%	36	16%	7% (1%, 14%)^g
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	8/74	11%	28/148	19%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	2/38	5%	8/74	11%	
Resposta clínica^f	46	41%	138	62%	21% (10%, 32%)^h
Sem exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	32/74	43%	97/148	66%	
Exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK	14/38	37%	41/74	55%	

^a Diferença entre tratamentos (ajustada para fatores de estratificação de exposição prévia a medicamentos biológicos/inibidores das JAK, utilização de corticosteroides no início do estudo e grupo de mMMS no início do estudo).

^b A remissão clínica foi definida como uma subpontuação SF de 0 (ou 1 com uma diminuição ≥ 1 ponto desde o início do estudo), subpontuação RB de 0 e ES ≤ 1 (excluindo friabilidade).

^c A melhoria endoscópica foi definida como ES ≤ 1 (excluindo friabilidade).

^d A remissão sintomática foi definida como uma subpontuação SF de 0 (ou 1 com uma diminuição ≥ 1 ponto desde o início do estudo) e subpontuação RB de 0.

^e A cicatrização da mucosa foi definida como ES ≤ 1 (excluindo friabilidade) com remissão histológica (pontuação do Índice de Geboes $< 2,0$, o que indica ausência de neutrófilos nas criptas epiteliais ou na lamina própria, ausência de aumento de eosinófilos e ausência de destruição das criptas, erosões, ulcerações ou tecido de granulação).

^f A resposta clínica foi definida como uma diminuição de ≥ 2 pontos e $\geq 30\%$ desde o início do estudo na mMS e uma diminuição de ≥ 1 ponto desde o início do estudo na subpontuação RB ou uma subpontuação RB absoluta ≤ 1 .

^g $p < 0,05$.

^h $p < 0,001$.

Análise suplementar da mMS de 4

Os resultados da eficácia nos doentes com uma mMS de 4 (incluindo ES ≥ 2 e subpontuação RB ≥ 1) foram consistentes com os da análise primária.

Proctite isolada

Uma proporção superior de doentes com proctite isolada no início do estudo tratados com etrasimod, comparado com o placebo, atingiu remissão clínica na semana 12 (39% vs. 8%).

Início precoce de melhoria sintomática

Na semana 4, uma proporção superior de doentes tratados com etrasimod, comparado com o placebo, atingiu remissão sintomática (28% vs. 16%) e remissão sintomática completa (12% vs. 4%), definida como subpontuação SF de 0 e subpontuação RB de 0.

Avaliação endoscópica e histológica

A normalização do aspeto endoscópico da mucosa (remissão endoscópica) foi definida como ES de 0. Uma proporção superior de doentes tratados com etrasimod, comparado com o placebo, atingiu remissão endoscópica na semana 12 (17% vs. 8%).

A remissão endoscópica e uma pontuação histológica de Geboes $< 2,0$ (o que indica ausência de neutrófilos nas criptas epiteliais ou na lamina própria, ausência de aumento de eosinófilos e ausência de destruição das criptas, erosões, ulcerações ou tecido de granulação) foram atingidas por uma proporção superior de doentes tratados com etrasimod, comparado com o placebo, na semana 12 (10% vs. 5%).

Dor abdominal e urgência intestinal

Na semana 12, uma proporção superior de doentes tratados com etrasimod, comparado com o placebo, apresentou ausência de dor abdominal (32% vs. 18%) e ausência de urgência intestinal (21% vs. 12%).

Questionário de Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ)

Os doentes tratados com etrasimod, comparado com o placebo, apresentaram melhorias superiores desde o início do estudo na pontuação total do IBDQ. As alterações na pontuação total do IBDQ na semana 12 desde o início do estudo com etrasimod, comparado com o placebo, foram de 47,5 e 30,2, respetivamente.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com etrasimod em um ou mais subgrupos da população pediátrica na CU (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração de uma dose única oral de etrasimod, a C_{max} e AUC aumentaram, aproximadamente, de forma proporcional à dose no intervalo de dose estudado (0,1 mg para 5 mg). Após a administração de múltiplas doses, a média da C_{max} e AUC aumentou ligeiramente mais do que o proporcional à dose, de 0,7 mg para 2 mg. As concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas nos primeiros 7 dias após a administração de 2 mg uma vez por dia, com uma média da C_{max} de 113 ng/ml e da AUC_{tau} de 2163 h*ng/ml. O rácio de acumulação estimado de etrasimod no estado estacionário varia entre cerca de 2 a 3 vezes. A farmacocinética de etrasimod é semelhante em indivíduos saudáveis e em indivíduos com CU.

Absorção

O tempo (T_{max}) até atingir as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) após a administração oral de formas farmacêuticas orais de libertação imediata de etrasimod é de, aproximadamente, 4 horas (intervalo de 2 – 8 horas). A absorção de etrasimod é extensa, com base na elevada permeabilidade e na observação de uma quantidade relativamente reduzida de etrasimod eliminado nas fezes (11,2% da dose radioativa administrada).

Efeito dos alimentos

A ingestão de alimentos pode resultar num ligeiro atraso na absorção (a mediana de T_{max} aumentou em 2 horas). Os alimentos não produzem efeito nas medidas de exposição ao etrasimod (C_{max} e AUC); assim, etrasimod pode ser administrado sem levar em conta as refeições.

Distribuição

Etrasimod é distribuído pelos tecidos, com um volume de distribuição oral médio (V_z/F) de 66 l. Etrasimod está altamente ligado às proteínas do plasma humano (97,9%), principalmente à albumina, e é maioritariamente distribuído na fração de plasma do sangue total, com um rácio sangue/plasma de 0,7.

Biotransformação

Etrasimod é amplamente metabolizado através da CYP2C8 (38%), CYP2C9 (37%) e CYP3A4 (22%), e com contribuições menores através da CYP2C19 e CYP2J2. O componente mais importante que circula no plasma é o etrasimod inalterado e os metabolitos principais M3 e M6. Etrasimod contribui para a maior parte da farmacologia do S1P (> 90%). Etrasimod é amplamente metabolizado por oxidação, desidrogenação e conjugação pelas UGT e sulfotransferases.

Etrasimod não é um substrato dos transportadores gp-P, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 ou OCT1/2. Os medicamentos que são inibidores destes transportadores têm pouca probabilidade de ter impacto na farmacocinética do etrasimod.

Eliminação

Após a administração oral, a depuração oral aparente (CL/F) no estado estacionário foi de, aproximadamente, 1 l/h. A semivida de eliminação plasmática efetiva média ($t_{1/2}$) do etrasimod é de, aproximadamente, 30 horas.

Excreção

Etrasimod é eliminado, principalmente, por via hepática, com 82% de recuperação de uma dose radioativa total nas fezes e 4,89% na urina. Etrasimod inalterado foi apenas detetado nas fezes, mas não na urina.

Efeito do etrasimod noutros medicamentos

Estudos *in vitro* indicam que, se administrado na dose recomendada de 2 mg uma vez por dia, o etrasimod tem pouca probabilidade de apresentar potencial de interação clinicamente relevante para o CYP ou para os transportadores de membrana.

Farmacocinética em grupos de doentes específicos

Compromisso renal

Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso renal, uma vez que a C_{max} e AUC foram comparáveis entre indivíduos com compromisso renal grave (e indivíduos com função renal normal (ver secção 4.2). A coorte de compromisso renal grave incluiu 2 indivíduos com $TFGe \leq 29$ ml/min (não em hemodiálise) e 6 indivíduos com DRT que receberam hemodiálise antes da administração de etrasimod. O impacto da hemodiálise realizada após a administração de etrasimod não foi avaliado.

Compromisso hepático

Etrasimod é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave. Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 4.2). Os parâmetros da AUC total do etrasimod são 13%, 29% e 57% superiores em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave, respetivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal para a dose única de 2 mg estudada.

Idosos

A análise farmacocinética populacional demonstrou que a idade não tinha efeito na farmacocinética do etrasimod nos doentes com idade superior a 65 anos [$n=40$ (3,7%) dos doentes tinham idade ≥ 65 anos]. Não existem diferenças significativas na farmacocinética nos doentes idosos em comparação com os doentes mais novos.

Peso corporal

A exposição sistémica a 2 mg de etrasimod não é alterada por diferenças do peso corporal a um nível clinicamente significativo nos doentes com peso corporal ≥ 40 kg. Nos doentes com peso corporal inferior a 40 kg, prevê-se um aumento da exposição em, aproximadamente, 1,5 vezes (ver secção 4.2).

Género, raça e etnia

A análise farmacocinética populacional demonstrou que o género, raça e etnia não têm efeito clinicamente significativo na farmacocinética do etrasimod.

População pediátrica

Uma análise farmacocinética populacional previu exposições ao etrasimod semelhantes em doentes adultos e adolescentes mais velhos (16 a < 18 anos de idade) com CU.

Não existem dados disponíveis sobre a administração de etrasimod em doentes pediátricos ou adolescentes com idade inferior a 16 anos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o etrasimod para o ser humano, com a seguinte exceção: foram observadas alterações nas artérias do ventrículo esquerdo (hipertrofia/hiperplasia da túnica média) em estudos de toxicidade de dose repetida de 3 e 9 meses em cães com exposições ≥ 24 vezes a dose humana recomendada (DRH), com base na AUC. A relevância deste achado para os humanos é desconhecida. Além disso, a exposição aos metabolitos humanos mais abundantes (M3 e M6) foi investigada apenas em ratos. A relevância para o ser humano é incerta.

Fertilidade e toxicidade reprodutiva

Etrasimod não afetou a fertilidade dos machos e das fêmeas em ratos até à dose mais elevada testada, o que representa uma margem de exposição de, aproximadamente, 467 vezes, com base nas exposições sistêmicas humanas à DRH, para os machos e de 21 vezes para as fêmeas.

A administração diária de etrasimod em fêmeas de rato e coelhas gestantes durante a organogênese resultou em perda pós-implantação, com um correspondente menor número de fetos viáveis e malformações fetais externas, viscerais e/ou esqueléticas e variações na ausência de toxicidade materna. Foram observadas malformações na dose mais baixa testada em fêmeas de rato com uma AUC do plasma materno aproximadamente 5 vezes a dos seres humanos na DRH. A exposição à dose sem efeitos adversos (2 mg/kg/dia) nas coelhas foi, aproximadamente, 0,8 vezes a dos seres humanos na DRH de 2 mg/dia.

Após a administração oral diária de etrasimod durante a gestação e o aleitamento nas fêmeas de rato, foi observada uma diminuição do peso médio das crias, uma menor viabilidade das crias e uma redução da fertilidade e do desempenho reprodutivo (redução das implantações e aumento das perdas pré-implantação) nas crias F1. A exposição plasmática (AUC) nas mães na dose mais baixa testada foi equivalente (1,1 vezes) à dos seres humanos na DRH. Foi detetado etrasimod no plasma das crias F1, o que indica exposição a partir do leite da mãe lactante.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Estearato de magnésio (E470b)
Manitol (E421)
Celulose microcristalina (E460i)
Glicolato de amido sódico (Tipo A)

Revestimento do comprimido

Azul brilhante FCF (E133)
Índigo carmim (E132)
Tartrazina azul (E102)
Macrogol 4000 (E1521)
Poli(álcool vinílico) (E1203)
Talco (E553b)
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com cápsula de fecho de polipropileno e exsicante integrado diretamente na cápsula de fecho. Embalagem de 30 comprimidos revestidos por película.

Fita de blister de alumínio laminada a uma película de poliamina orientada (OPA) e camada exsicante integrada (PEAD/PEBD), com parte de trás em alumínio/LDPE. Embalagem de 28 ou 98 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de fevereiro de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-

risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de etrasimod em cada Estado-Membro, o Titular da AIM tem de chegar a acordo com a Autoridade Nacional Competente sobre o conteúdo e o formato do programa educativo, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O principal objetivo do programa consiste em aumentar a consciencialização acerca dos riscos identificados e potenciais relevantes do medicamento, especificamente no que diz respeito ao edema macular, bradicardia sintomática (incluindo distúrbios relacionados com a condução), infeções oportunistas graves, doenças malignas, toxicidade embriofetal, lesões graves no fígado e eventos neurológicos de PRES ou convulsões.

O Titular da AIM deverá assegurar que, em cada Estado-Membro onde etrasimod é comercializado, todos os profissionais de saúde passíveis de prescrever etrasimod têm acesso e/ou recebem o seguinte pacote educativo:

- Lista de verificação para profissionais de saúde
- Guia do doente/cuidador
- Cartão do doente específico para a gravidez.

Lista de verificação para profissionais de saúde

A lista de verificação para profissionais de saúde deverá conter as seguintes mensagens-chave:

Antes da primeira dose

Listas de testes e verificações a serem realizados antes do início do tratamento com etrasimod:

- Obtenção de um eletrocardiograma (ECG) em todos os doentes para despistar quaisquer anomalias cardíacas preexistentes.
- Etrasimod não deve ser utilizado em doentes:
 - que, nos últimos 6 meses, tenham tido um enfarte do miocárdio, angina de peito instável, AVC, acidente isquémico transitório (AIT), insuficiência cardíaca descompensada com necessidade de hospitalização ou insuficiência cardíaca de classe III/IV da *New York Heart Association* (NYHA).
 - com historial ou presença de bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau Mobitz tipo II, síndrome do nódulo sinusal ou bloqueio sinoauricular, a não ser que o doente possua um pacemaker funcional.
- Em doentes com um historial de bradicardia sintomática e outras condições cardíacas preexistentes, deve consultar-se um cardiologista antes do início do tratamento para determinar o benefício-risco geral e a estratégia de monitorização mais adequada.
- Recomenda-se precaução ao iniciar a administração de etrasimod em doentes que tomam medicamentos conhecidos por diminuir a frequência cardíaca.
- Etrasimod não deve ser utilizado em doentes com quaisquer infeções ativas ou que tenham sido imunizados com vacinas vivas atenuadas nas últimas 4 semanas.
- Obtenção de um hemograma completo recente que inclua uma contagem de linfócitos.
 - Etrasimod não deve ser utilizado em doentes com contagem absoluta de linfócitos $< 0,2 \times 10^9/L$.
- Deve estar disponível informação recente sobre os níveis das transaminases e bilirrubina.
 - Etrasimod não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave.
- Mulheres com potencial para engravidar têm de ter um teste de gravidez negativo e devem ser informadas relativamente ao risco para o feto. Forneça o cartão do doente específico para a gravidez a todas as doentes com potencial para engravidar.
 - Etrasimod não deve ser utilizado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes.

- Recomenda-se que os doentes com antecedentes de diabetes *mellitus*, uveíte e/ou doença retiniana que estão em risco acrescido de desenvolver edema macular, façam uma avaliação oftalmológica antes de iniciar o tratamento.
 - Doentes com edema macular não devem utilizar etrasimod.

Monitorização de atividades durante e após o tratamento

- Em doentes com frequência cardíaca em repouso < 50 bpm, bloqueio AV [Mobitz tipo I] de segundo grau ou historial de enfarte do miocárdio ou insuficiência cardíaca, recomenda-se monitorização após a primeira dose:
 - Monitorização durante 4 horas quanto a sinais e sintomas de bradicardia sintomática (incluindo tonturas) e medição da pulsação e da tensão arterial de hora a hora. Recomenda-se a realização de um ECG antes e no fim do período de 4 horas.
- Recomenda-se a monitorização adicional nos doentes se, após o período de 4 horas:
 - Apresentarem uma frequência cardíaca < 45 bpm.
 - A frequência cardíaca apresentar o valor mais baixo pós-dose, o que sugere que a redução máxima da frequência cardíaca pode ainda não ter ocorrido.
 - O resultado do ECG mostrar evidências do surgimento de um novo bloqueio AV de segundo grau ou superior.
 - O intervalo QTc for ≥ 500 mseg.
- Recomenda-se avaliar a tensão arterial regularmente enquanto estiver em tratamento.
- Ao reiniciar o tratamento após uma interrupção de 7 ou mais dias consecutivos, pode ser considerada a repetição do ECG inicial e/ou a monitorização, dependendo dos resultados da primeira avaliação, da alteração das características do doente e da duração da interrupção.
- Recomendam-se avaliações periódicas de hemogramas completos durante o tratamento.
- Interrupção do tratamento se um doente desenvolver uma infeção grave.
- Os médicos devem estar atentos a sintomas clínicos ou a achados neurológicos inexplicáveis que possam ser sugestivos de LMP. Caso exista suspeita de LMP, deve interromper-se o tratamento com etrasimod até que a possibilidade de LMP seja excluída mediante uma avaliação de diagnóstico adequada.
- Deve proceder-se com precaução ao coadministrar etrasimod e terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras (incluindo corticosteroides) aos doentes devido ao risco de efeitos aditivos no sistema imunitário.
- A utilização de vacinas vivas atenuadas deve ser evitada até pelo menos 2 semanas após a descontinuação do tratamento com etrasimod.
- Devem monitorizar-se as enzimas hepáticas nos meses 1, 3, 6, 9 e 12 da terapêutica e periodicamente daí em diante. Etrasimod deve ser descontinuado em caso de confirmação de lesões significativas no fígado.
- As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes para evitar engravidar enquanto estiverem a receber o tratamento e durante pelo menos 14 dias após a interrupção da toma de etrasimod. Os testes de gravidez devem ser repetidos regularmente. Se uma mulher engravidar durante o tratamento, a administração de etrasimod tem de ser imediatamente descontinuada.
- Os doentes com antecedentes de diabetes *mellitus*, uveíte e/ou uma doença retiniana subjacente/coexistente devem ser submetidos a uma avaliação oftalmológica **regularmente**. Deve ser realizada uma avaliação oftalmológica nos doentes que desenvolvam alterações na visão.
- Em doentes sem fatores de risco para edema macular (tais como antecedentes de diabetes *mellitus*, uveíte e/ou doença retiniana), recomenda-se uma avaliação oftalmológica do fundo do olho, incluindo da mácula, nos primeiros 3-4 meses após iniciar o tratamento com etrasimod (os casos notificados com etrasimod ocorreram nesta janela temporal) e a qualquer momento em caso de uma alteração na visão.
- Os doentes devem ser aconselhados a evitar a exposição solar sem proteção para prevenir o desenvolvimento de doenças malignas cutâneas. Os doentes não devem receber fototerapia concomitante com radiação UV-B ou fotoquimioterapia PUVA.

- Os doentes devem ser aconselhados acerca dos sintomas de PRES. Deve realizar-se um exame físico e neurológico completo, bem como deve ponderar-se a realização de uma ressonância magnética (IRMN), em doentes que desenvolvam quaisquer sintomas/sinais neurológicos ou psiquiátricos inesperados ou quaisquer sintomas sugestivos de um aumento da pressão intracraniana ou aceleração da deterioração neurológica. O tratamento com etrasimod deve ser descontinuado em caso de suspeita de PRES.

Guia do doente/cuidador

O guia do doente/cuidador deve conter as seguintes mensagens-chave:

- Etrasimod não pode ser utilizado em indivíduos que, nos últimos 6 meses, tenham tido um enfarte do miocárdio, angina de peito instável, AVC, acidente isquémico transitório (AIT), insuficiência cardíaca descompensada com necessidade de hospitalização ou insuficiência cardíaca de classe III/IV da *New York Heart Association* (NYHA) ou com historial ou presença de bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau Mobitz tipo II, síndrome do nódulo sinusal ou bloqueio sinoauricular, a não ser que o doente possua um pacemaker funcional.
- Os doentes devem ter um ECG inicial antes de receberem a primeira dose.
- Para doentes com determinadas doenças cardíacas, a frequência cardíaca deve ser monitorizada durante 4 horas após o início da primeira dose de etrasimod, relativamente a sinais e sintomas de bradicardia sintomática (incluindo tonturas), incluindo verificações horárias do pulso e da tensão arterial. Um ECG antes e depois das 4 horas também deve ser realizado para estes doentes.
- Os doentes devem informar o seu prescritor se o tratamento com etrasimod for interrompido durante 7 ou mais dias consecutivos, devendo os doentes contactar o médico, uma vez que poderá ser necessário um novo exame do coração antes de reiniciarem o tratamento.
- Informações para comunicar imediatamente: sintomas que indiquem frequência cardíaca baixa (tais como tonturas, vertigens, náuseas ou palpitações) ao iniciar o etrasimod. Deve-se ter precaução com o uso concomitante de medicamentos que diminuam a frequência cardíaca. Os doentes devem informar qualquer médico que consultem que estão a ser tratados com etrasimod.
- Descrição dos sinais/sintomas de infeções para os quais o doente precisa de estar atento, durante e após o tratamento, para que possa procurar assistência junto do seu profissional de saúde.
- Descrição dos sinais/sintomas de lesões graves no fígado para os quais o doente precisa de estar atento, incluindo náuseas inexplicáveis, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia e/ou urina escura.
- Etrasimod não pode ser utilizado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes.
 - As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até pelo menos 14 dias após a descontinuação do tratamento.
 - As mulheres com potencial para engravidar têm de ter um teste de gravidez negativo antes do início do tratamento com etrasimod. As doentes devem informar imediatamente os seus médicos caso engravidem enquanto estiverem a tomar etrasimod. Os testes de gravidez devem ser repetidos regularmente.
- Descrição dos fatores de risco e dos sinais/sintomas de edema macular e da necessidade de procurar assistência médica, caso os sintomas se manifestem.
- Informação relativa à necessidade de notificar o seu médico caso sejam observadas lesões cutâneas suspeitas e limitar a exposição à luz solar e à radiação UV (ultravioleta), usando vestuário de proteção e aplicando protetor solar (com um fator de proteção solar elevado) regularmente.
- Descrição dos sinais/sintomas de PRES e LMP para os quais o doente precisa de estar atento, incluindo o desenvolvimento de dores de cabeça intensas, sensação de confusão ou a ocorrência de convulsões e a perda de visão.

Cartão do doente específico para a gravidez

O cartão do doente específico para a gravidez (para mulheres com potencial para engravidar) deve conter as seguintes mensagens-chave:

- Etrasimod é contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes devido ao seu potencial embriotóxico.
- As mulheres com potencial para engravidar têm de ter um teste de gravidez negativo antes de iniciar o tratamento e utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 14 dias após a descontinuação do tratamento.
- Os testes de gravidez devem ser repetidos regularmente.
- Se uma mulher engravidar durante o tratamento, a administração de etrasimod tem de ser imediatamente descontinuada e devem realizar-se exames de seguimento.

•

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Velsipity 2 mg comprimidos revestidos por película
etrasimod

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém arginina de etrasimod equivalente a 2 mg de etrasimod.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém tartrazina.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Velsipity 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Velsipity 2 mg comprimidos revestidos por película
etrasimod

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém arginina de etrasimod, equivalente a 2 mg de etrasimod.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém tartrazina.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Velsipity 2 mg comprimidos revestidos por película
etrasimod

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Logótipo do Titular da AIM

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Velsipity 2 mg comprimidos revestidos por película etrasimod

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

Para além deste folheto, o seu médico irá dar-lhe um cartão do doente, que contém informação de segurança importante que precisa de saber. Traga este cartão sempre consigo.

O que contém este folheto:

1. O que é Velsipity e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Velsipity
3. Como tomar Velsipity
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Velsipity
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Velsipity e para que é utilizado

Velsipity contém a substância ativa etrasimod, que pertence ao grupo dos medicamentos conhecidos como moduladores do recetor da esfingosina-1-fosfato.

Velsipity é utilizado no tratamento de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 16 anos com colite ulcerosa (CU) ativa moderada a grave. A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino grosso. Se tem colite ulcerosa, ser-lhe-ão administrados outros medicamentos primeiro. Se não responder suficientemente bem ou não puder tomar esses medicamentos, poderá ser-lhe administrado Velsipity para reduzir os sinais e sintomas da doença.

A substância ativa de Velsipity, etrasimod, impede que os linfócitos (um tipo de glóbulos brancos) passem dos gânglios linfáticos (parte do sistema imunitário do organismo que contém linfócitos) para o sangue. Estes linfócitos estão envolvidos na inflamação associada ao desenvolvimento de colite ulcerosa. Ao reduzir o número de linfócitos que circulam no sangue ao redor do intestino grosso, etrasimod ajuda a reduzir a inflamação do intestino e os sintomas associados à doença.

2. O que precisa de saber antes de tomar Velsipity

Não tome Velsipity

- se tem alergia ao etrasimod ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se o seu profissional de saúde o informou de que possui um sistema imunitário gravemente enfraquecido;

- se teve um ataque cardíaco, angina de peito instável (dor no peito causada por interrupções no fornecimento de sangue ao coração em repouso ou sem um estímulo evidente), um AVC, um acidente isquêmico transitório (AIT, também conhecido como “mini-AVC”), ou determinados tipos de insuficiência cardíaca grave nos últimos 6 meses;
- se tem determinados tipos de arritmia (batimento cardíaco irregular ou anormal). O seu médico examinará o seu coração antes de iniciar o tratamento;
- se tem uma infecção grave ativa ou uma infecção crônica ativa, tal como hepatite (inflamação do fígado) ou tuberculose;
- se tem cancro;
- se tem problemas graves do fígado;
- se estiver grávida ou se for uma mulher com potencial para engravidar que não utiliza métodos contraceptivos eficazes.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Velsipity se:

- tem frequência cardíaca baixa ou se está a tomar ou tiver tomado recentemente medicamentos que reduzam a frequência cardíaca (tais como beta-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio);
- alguma vez teve um AVC ou outras doenças relacionadas com os vasos sanguíneos do cérebro;
- tem problemas de fígado;
- tem uma infecção;
- tem baixos níveis de linfócitos (um tipo de glóbulos brancos);
- recentemente foi ou planeia ser vacinado;
- alguma vez teve problemas de visão ou outros sintomas de acumulação de líquido na parte de trás do olho;
- tem uma inflamação ocular;
- tem diabetes (doença que pode causar problemas oculares);
- tem hipertensão arterial;
- tem doença pulmonar grave, como por exemplo, fibrose pulmonar (lesão pulmonar caracterizada pela cicatrização e espessamento dos tecidos), asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica (um tipo de doença pulmonar que consiste na lesão permanente dos tecidos pulmonares).

Frequência cardíaca baixa e ritmo cardíaco irregular

Antes de começar a tomar Velsipity, o seu médico examinará o seu coração através de um eletrocardiograma (ECG; um exame à atividade elétrica do coração). Este exame é realizado porque Velsipity pode causar uma diminuição temporária da frequência cardíaca, entre outras perturbações do ritmo cardíaco, aquando do início do tratamento. Nestes casos, é possível que sinta tonturas ou cansaço, que fique consciente dos seus batimentos cardíacos ou que a sua tensão arterial baixe. Caso estes sintomas sejam intensos, fale com o seu médico, uma vez que poderá necessitar de tratamento imediato. Se reiniciar o tratamento após uma interrupção de 7 ou mais dias seguidos, o seu médico poderá examinar o seu coração novamente através de um ECG.

Se tiver determinadas condições cardíacas, o seu médico monitorizá-lo-á também durante, pelo menos, as primeiras 4 horas após a toma da primeira dose. O seu médico informá-lo-á de que deve permanecer no hospital ou clínica durante 4 horas e irá medir a sua pulsação e tensão arterial de hora a hora após a toma da primeira dose de Velsipity. Deverá realizar um ECG antes da toma da primeira dose de Velsipity e após o período de monitorização de 4 horas. Se, após o período de 4 horas, a sua frequência cardíaca apresentar níveis muito baixos ou estiver a diminuir, ou se o ECG demonstrar anomalias, poderá ser necessária uma monitorização prolongada até que os valores voltem ao normal.

Tensão arterial elevada

Uma vez que Velsipity pode aumentar a sua tensão arterial, o seu médico poderá querer verificá-la regularmente.

Infeções

Velsipity reduz os níveis de glóbulos brancos no sangue (em particular, a contagem de linfócitos). Os glóbulos brancos combatem infeções, por isso, enquanto estiver a tomar Velsipity (e durante até 2 semanas depois de parar de o tomar), é possível que fique mais suscetível a contrair infeções e qualquer infeção que já tenha pode agravar-se. Fale com o seu médico caso desenvolva uma infeção. Se pensa que pode ter uma infeção, tem febre, sintomas de gripe, herpes zóster ou dor de cabeça acompanhada por rigidez no pescoço, sensibilidade à luz, náuseas, erupções cutâneas e/ou confusão ou convulsões (ataques) (poderá tratar-se de sintomas de meningite e/ou encefalite provocadas por uma infeção fúngica ou herpes viral), contacte o seu médico de imediato, pois podem ser graves e potencialmente fatais.

Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) com medicamentos semelhantes a Velsipity. A LMP é uma infeção viral rara do cérebro que pode conduzir a incapacidade grave ou à morte. Os sintomas de LMP incluem perturbação da visão, enfraquecimento progressivo, descoordenação, perda de memória ou confusão. Se desenvolver qualquer um destes sintomas, fale com o seu médico de imediato. O seu médico ponderará a necessidade de realizar exames para avaliar esta condição e decidirá parar o seu tratamento com Velsipity se se confirmar LMP.

Edema macular

Velsipity pode causar um problema de visão conhecido como edema macular (inchaço da mácula, a parte central da retina na parte de trás do olho). O risco de desenvolver edema macular é mais elevado caso tenha diabetes, uveíte (inflamação da úvea, a camada por baixo da parte branca do globo ocular) ou determinados outros problemas oculares. Se tiver qualquer uma destas doenças, o seu médico avaliará a sua visão antes de começar a tomar Velsipity e regularmente durante o tratamento. Se não tem estas doenças, o seu médico avaliará a sua visão nos primeiros 3-4 meses após iniciar o tratamento. Fale com o seu médico caso sinta alterações na visão durante o tratamento com Velsipity.

Contacte o seu médico imediatamente se tiver quaisquer dos sintomas seguintes:

- visão turva ou sombras no centro da visão;
- um ângulo morto no centro da visão;
- sensibilidade à luz;
- visão invulgarmente colorida (manchada).

Cancro

Velsipity enfraquece o sistema imunitário. Isto aumenta o risco de desenvolver cancros, em particular, cancro de pele. Foram notificados casos de cancro de pele com medicamentos semelhantes a Velsipity. Fale com o seu médico de imediato se se aperceber da existência de nódulos cutâneos (por ex., nódulos com aspeto de pérola brilhantes), manchas ou feridas abertas que não cicatrizem no espaço de semanas. Os sintomas de cancro de pele podem incluir crescimento anormal ou alterações no tecido cutâneo (por ex., sinais invulgares) com alteração de cor, forma ou tamanho ao longo do tempo. Uma vez que existe risco de cancro de pele, deve limitar a sua exposição à luz solar e à radiação UV (ultravioleta), usando vestuário de proteção e aplicando protetor solar (com um fator de proteção solar elevado) regularmente.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

PRES é uma condição em que o cérebro incha. Os sintomas de PRES incluem dor de cabeça, alterações da visão, consciência diminuída, confusão, convulsões (ataques). Se desenvolver algum destes sintomas, fale com o seu médico de imediato.

Vacinação

Se precisa de receber uma vacina, fale com o seu médico primeiro. As vacinas podem não funcionar tão bem durante o tratamento com Velsipity. Recomenda-se que se certifique de que tem as vacinas atualizadas antes de iniciar o tratamento. As vacinas vivas podem despoletar a infeção que se destinam a tratar e devem, por isso, ser administradas pelo menos 4 semanas antes do início do tratamento ou pelo menos 2 semanas após deixar de tomar Velsipity.

Testes da função hepática

Velsipity pode afetar a função hepática. Fale com o seu médico de imediato se desenvolver qualquer um dos seguintes sintomas: amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, urina anormalmente escura (com uma tonalidade acastanhada), dor do lado direito da zona da barriga (abdômen), cansaço, perda de apetite ou náuseas ou vômitos inexplicáveis.

O seu médico solicitará a realização de análises ao sangue antes, durante e após o fim do tratamento para monitorizar a sua função hepática.

Problemas pulmonares

Velsipity poderá ter efeito na função pulmonar. Os doentes com problemas pulmonares graves têm maior probabilidade de desenvolver estes efeitos indesejáveis.

Outros tratamentos para a colite ulcerosa

O seu médico aconselhá-lo-á a interromper outros tratamentos para a colite ulcerosa, com exceção de corticosteroides (como, por exemplo, a cortisona) e messalazina. Alguns medicamentos para a colite ulcerosa podem também ser utilizados para outras doenças. Informe o seu médico sobre outros medicamentos que tome. Ao mudar de tratamento, o risco de infeção poderá ser mais elevado durante algum tempo, devido ao risco de efeitos imunossupressores aditivos. Não tome outros medicamentos imunossupressores sem indicação do seu médico.

Mulheres com potencial para engravidar

Se for utilizado durante a gravidez, Velsipity pode ser prejudicial para o feto. Antes de iniciar o tratamento com Velsipity, o seu médico dar-lhe-á a conhecer os riscos e solicitará a realização de um teste de gravidez, de forma a garantir que não está grávida. O seu médico irá dar-lhe um cartão do doente, que explica os motivos pelos quais não deve engravidar enquanto estiver a tomar Velsipity. Explica, também, o que deve fazer para evitar engravidar enquanto estiver a tomar Velsipity. Tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 14 dias após a interrupção do mesmo (ver “Gravidez, contraceção, amamentação e fertilidade”, na secção 2).

Se alguma destas situações se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Velsipity.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos. Isto porque Velsipity não foi estudado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Velsipity

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Velsipity pode afetar a forma como alguns medicamentos atuam. Além disso, alguns medicamentos podem afetar a forma como Velsipity atua.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Velsipity se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Medicamentos para controlar a frequência cardíaca e a tensão arterial (beta-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio); a toma destes medicamentos pode intensificar o efeito de Velsipity na irregularidade dos batimentos cardíacos.
- Medicamentos para controlar o ritmo cardíaco (antiarrítmicos) ou os batimentos cardíacos.
- Medicamentos que afetam o sistema imunitário; a toma destes medicamentos com Velsipity pode enfraquecer o sistema imunitário.
- Vacinas; se precisa de receber uma vacina, fale com o seu médico. Não deve tomar Velsipity pelo menos 2 semanas antes da vacinação. Não deve tomar Velsipity pelo menos 4 semanas após a administração de uma vacina viva.
- Fluconazol (um tratamento antifúngico) e outros medicamentos que possam aumentar os níveis de Velsipity no sangue, o que aumenta o risco de efeitos indesejáveis com Velsipity. Não se recomenda a toma concomitante destes medicamentos com Velsipity e o seu médico aconselhá-lo-á acerca disto.

- Rifampicina, enzalutamida e outros medicamentos que possam diminuir os níveis de Velsipity no sangue, reduzindo a sua eficácia. Não se recomenda a toma concomitante destes medicamentos com Velsipity e o seu médico aconselhá-lo acerca disto.

Velsipity pode aumentar ligeiramente os níveis de hormonas libertadas por algumas pílulas contraceptivas. Continuará a estar protegida contra a gravidez, mas as probabilidades de sentir efeitos indesejáveis causados pelas pílulas contraceptivas poderão aumentar. Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Gravidez, contraceção e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez e contraceção

Não tome Velsipity durante a gravidez, se estiver a tentar engravidar ou se for uma mulher com potencial para engravidar e não estiver a utilizar métodos contraceptivos eficazes. Se Velsipity for utilizado durante a gravidez, pode ser prejudicial para o feto. Se for uma mulher com potencial para engravidar, o seu médico dar-lhe-á a conhecer os riscos e solicitará a realização de um teste de gravidez, de forma a garantir que não está grávida. Tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a tomar Velsipity e durante, pelo menos, 14 dias depois de parar de o tomar. Questionar o seu médico sobre métodos contraceptivos fiáveis.

O seu médico irá dar-lhe um cartão do doente, que explica os motivos pelos quais não deve engravidar enquanto estiver a tomar Velsipity.

Se engravidar enquanto estiver a tomar Velsipity, fale com o seu médico de imediato. Este provavelmente irá interromper o tratamento (ver “Se parar de tomar Velsipity”, na secção 3) e serão realizadas avaliações pré-natais para monitorizar a saúde do feto.

Amamentação

Não deve amamentar enquanto estiver a tomar Velsipity. Isto destina-se a evitar o risco de efeitos indesejáveis para o bebé, uma vez que Velsipity pode passar para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é de esperar que Velsipity tenha efeitos sobre a sua capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas. Pode, no entanto, sentir tonturas depois de tomar Velsipity. Se isso acontecer, não conduza nem utilize máquinas.

Velsipity contém tartrazina (E102)

O corante de Velsipity contém tartrazina (E102), a qual pode provocar reações alérgicas.

Velsipity contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Velsipity

O início da toma de Velsipity será supervisionado por um médico com experiência no tratamento da colite ulcerosa. Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Como tomar

- A dose recomendada de Velsipity é um comprimido de 2 mg uma vez por dia.

- Tome Velsipity com alimentos durante os primeiros 3 dias. Após esse período, pode tomar Velsipity todos os dias com ou sem alimentos.
- Engula o comprimido inteiro com água. Não divida, esmague ou mastigue o comprimido antes de o engolir, pois pode alterar a quantidade de medicamento que entra para a corrente sanguínea.

Se tomar mais Velsipity do que deveria

Se tomou mais Velsipity do que deveria, contacte o seu médico imediatamente ou dirija-se ao hospital de imediato. Faça-se acompanhar da embalagem do medicamento e deste folheto informativo.

Caso se tenha esquecido de tomar Velsipity

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Velsipity, tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar.

Se parar de tomar Velsipity

Não pare de tomar Velsipity nem altere a dose sem falar com o seu médico. Se o seu médico decidir interromper o seu tratamento durante 7 ou mais dias seguidos, o medicamento tem de ser tomado com alimentos durante os primeiros 3 dias após o reinício do tratamento. Após esse período, pode tomar Velsipity com ou sem alimentos.

Se recommençar a tomar Velsipity após uma interrupção de 7 ou mais dias seguidos, o efeito na frequência cardíaca passível de ser observado aquando do início do tratamento pode voltar a ocorrer e poderá ter de ser monitorizado no hospital ou clínica. Não recomece a tomar Velsipity após uma interrupção de mais de 7 dias sem procurar aconselhamento do seu médico.

Velsipity permanecerá no organismo até 14 dias após deixar de o tomar. A sua contagem de glóbulos brancos (contagem de linfócitos) poderá manter-se baixa durante cerca de 2 semanas e, durante esse período, os efeitos indesejáveis descritos neste folheto poderão ainda ocorrer (ver “Efeitos indesejáveis possíveis” na secção 4).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Fale com o seu médico ou farmacêutico de imediato se sentir quaisquer dos efeitos indesejáveis listados abaixo, os quais podem tornar-se graves:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- bradicardia (batimentos cardíacos lentos)
- hipertensão (tensão arterial elevada)
- infeção das vias urinárias (infeção das partes do corpo que recolhem e eliminam a urina)
- infeção das vias respiratórias inferiores (infeção nas vias respiratórias baixas ou pulmões)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- bloqueio auriculoventricular (um tipo de perturbação do ritmo cardíaco)
- edema macular (inchaço da mácula, a parte central da retina na parte de trás do olho)

Outros efeitos indesejáveis

Fale com o seu médico ou farmacêutico imediatamente se sentir quaisquer dos efeitos indesejáveis seguintes:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- linfopenia (baixos níveis de linfócitos, um tipo de glóbulos brancos)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- hipercolesterolemia (elevados níveis de colesterol no sangue)
- dor de cabeça
- sensação de tonturas
- aumento dos níveis das enzimas hepáticas nas análises ao sangue, o que pode ser um sinal de problemas na função do fígado
- neutropenia (baixos níveis de neutrófilos, um tipo de glóbulos brancos)
- insuficiência visual

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Velsipity

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco, no blister e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
- Não utilize este medicamento se verificar quaisquer danos ou sinais de adulteração da embalagem.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Velsipity

- A substância ativa é o etrasimod. Cada comprimido revestido por película contém arginina de etrasimod equivalente a 2 mg de etrasimod.
- Os outros excipientes são:

Núcleo do comprimido

Estearato de magnésio (E470b), manitol (E421), celulose microcristalina (E460i), glicolato de amido sódico (Tipo A)

Revestimento do comprimido

Azul Brilhante FCF (E133), índigo carmim (E132), tartrazina azul (E102), macrogol 4000 (E1521), poli(álcool vinílico) (E1203), talco (E553b) e dióxido de titânio (E171)

Qual o aspeto de Velsipity e conteúdo da embalagem

Velsipity 2 mg é um comprimido revestido por película verde, redondo, com, aproximadamente, 6 mm de diâmetro, gravado com “ETR” num dos lados e “2” no outro.

Apresentações:

- Frasco de 30 comprimidos revestidos por película
- Blisters de 28 comprimidos revestidos por película

- Blisters de 98 comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricantes

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

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

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Este folheto foi revisto pela última vez em**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.