

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Velsipity 2 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține etrasimod arginină, echivalent la etrasimod 2 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține agent de colorare tartrazină (E102) 0,0156 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate filmate rotunde, de culoare verde, cu diametrul de aproximativ 6 mm, marcate cu „ETR” pe o față și cu „2” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Velsipity este indicat în tratamentul colitei ulcerative (CU) active, moderată până la severă, la pacienții cu vârsta de 16 ani și peste, care au prezentat un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie terapia cu un agent biologic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici cu experiență în diagnosticarea și tratarea colitei ulcerative.

Doze

Doza recomandată de etrasimod este de 2 mg, administrată o dată pe zi.

Doză omisă

Dacă o doză este omisă, doza prescrisă trebuie luată la următorul moment programat; următoarea doză nu trebuie dublată.

Întreruperea temporară a dozei

Dacă tratamentul este întrerupt temporar, timp de 7 sau mai multe zile consecutive, se recomandă reluarea administrării tratamentului cu alimente, pentru primele 3 doze.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Etrasimod trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, având în vedere datele limitate disponibile și potențialul unui risc crescut de reacții adverse la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Etrasimod nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță și eficacitatea etrasimod la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 16 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Având în vedere datele limitate la adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste, etrasimod trebuie utilizat cu precauție, în special când greutatea corporală este mai mică de 40 kg, din cauza potențialului de expunere crescută (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Administrare orală.

Se recomandă ca etrasimod să fie administrat cu alimente în primele 3 zile, pentru a atenua efectele potențiale tranzitorii de scădere a frecvenței cardiace legate de inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4). Etrasimod se poate administra cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie divizate, zdrobite sau mestecate, deoarece aceste metode nu au fost analizate în cadrul studiilor clinice.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Status de imunodeficiență (vezi pct. 4.4).
- Pacienți care în ultimele 6 luni au prezentat infarct miocardic, angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată care a necesitat spitalizare sau insuficiență cardiacă Clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA)[Asociația Cardiologică din New York].
- Pacienți cu antecedente sau prezență de bloc atrioventricular (AV) de grad II, tip Mobitz II, sau de grad III, boală de nod sinusal ("sick sinus syndrome") sau bloc sino-atrial, cu excepția cazului în care pacientul are un stimulator cardiac ("pacemaker") funcțional.
- Infecții active severe, infecții cronice active cum sunt hepatita sau tuberculoza (vezi pct. 4.4).
- Afecțiuni maligne active.
- Insuficiență hepatică severă.
- În timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.4 și 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Bradiaritmia și întârzierile de conducere atrioventriculară

Inițierea tratamentului cu etrasimod

Înainte de inițierea tratamentului cu etrasimod, pentru orice pacient trebuie efectuată o electrocardiogramă (ECG), pentru a evalua prezența afecțiunilor cardiace preexistente. Pentru pacienții cu anumite afecțiuni preexistente, se recomandă monitorizare după administrarea primei doze (vezi mai jos). La reinițierea tratamentului, în cazul unei întreruperi temporare de 7 sau mai multe zile consecutive, trebuie luată în considerare repetarea ECG de la momentul inițial și/sau monitorizarea, în funcție de rezultatele primei evaluări, modificările caracteristicilor pacientului și de durata întreruperii.

Inițierea tratamentului cu etrasimod poate duce la scăderi tranzitorii ale frecvenței cardiace și întârzieri ale conducerii AV (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Trebuie luate măsuri de precauție atunci când tratamentul cu etrasimod este inițiat la pacienți cărora li se administrează tratament cu un beta-blocant, din cauza potențialelor efecte cumulative de scădere a frecvenței cardiace. Precauții similare trebuie luate dacă pacienții urmează tratament cu blocante ale canalelor de calciu, medicamente care prelungesc intervalul QT, substanțe antiaritmice din Clasa Ia sau III (vezi pct. 4.5), deoarece administrarea concomitentă a acestor substanțe cu etrasimod poate duce la efecte cumulative.

Poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu beta-blocant înainte de inițierea tratamentului cu etrasimod, în funcție de frecvența cardiacă în stare de repaus înainte de inițierea tratamentului cu etrasimod (vezi și pct. de mai jos și pct. 4.5).

Dacă întreruperea temporară este considerată necesară, tratamentul cu un beta-blocant poate fi reinițiat, în funcție de timpul de atingere a frecvenței cardiace de la momentul inițial. Tratamentul cu un beta-blocant poate fi inițiat la pacienți tratați cu doze stabile de etrasimod.

Trebuie cerut sfatul cardiologului înainte de inițierea tratamentului cu etrasimod pentru a stabili raportul general beneficiu-risc și cea mai potrivită strategie de monitorizare a pacienților cu următoarele afecțiuni:

- Prelungire semnificativă a intervalului QT ($QTcF \geq 450$ ms la bărbați, ≥ 470 ms la femei).
- Aritmii care necesită tratament cu antiaritmice din Clasa Ia sau Clasa III.
- Cardiopatie ischemică instabilă, stop cardio-respirator în antecedente, boală cerebrovasculară (apărută cu mai mult de 6 luni înainte de inițierea tratamentului) sau hipertensiune arterială necontrolată.
- Antecedente de bradicardie simptomatică, sincopă cardiogenă recurentă sau apnee severă în somn netratată.

Monitorizarea după administrarea primei doze la pacienții cu anumite afecțiuni cardiace preexistente

Din cauza riscului de scăderi tranzitorii ale frecvenței cardiace la inițierea tratamentului cu etrasimod, se recomandă monitorizarea timp de 4 ore pentru decelarea semnelor și simptomelor de bradicardie simptomatică după administrarea primei doze la pacienții cu frecvență cardiacă în repaus < 50 bpm, bloc AV de grad doi [tip Mobitz I] sau cu infarct miocardic sau insuficiență cardiacă în antecedente (vezi pct. 4.3).

Pacienții trebuie monitorizați prin măsurarea pulsului și a tensiunii arteriale la fiecare oră, în decursul acestei perioade de 4 ore. Se recomandă efectuarea unei ECG înainte și la finalul acestei perioade de 4 ore.

Se recomandă monitorizarea suplimentară a pacienților dacă la finalul perioadei de 4 ore:

- Frecvența cardiacă este < 45 bpm.
- Frecvența cardiacă este la cea mai mică valoare după administrarea dozei, sugerând posibilitatea ca scăderea maximă a frecvenței cardiace să nu se fi produs încă.

- Pe ECG sunt prezente dovezi ale debutului unui nou bloc atrio-ventricular de grad doi sau mai mare.
- Intervalul QTc este ≥ 500 ms.

În aceste cazuri, trebuie inițiată abordarea terapeutică corespunzătoare și monitorizarea trebuie să continue până când simptomele/rezultatele constatate se remit. Dacă este necesar tratamentul medical, monitorizarea trebuie să continue în timpul nopții și trebuie repetată monitorizarea pe o perioadă de 4 ore după cea de-a doua doză de etrasimod.

Infecții

Riscul de infecții

Etrasimod determină o reducere a valorii medii a numărului de limfocite în sângele periferic care variază de la 43% până la 55% din valorile inițiale, într-un interval de 52 de săptămâni, din cauza retenției reversibile a limfocitelor în țesuturile limfoide (vezi pct. 5.1). Prin urmare, etrasimod poate crește susceptibilitatea la infecții (vezi pct. 4.8).

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie să fie disponibilă o hemoleucogramă completă (HLC), efectuată recent (adică în ultimele 6 luni sau după oprirea definitivă a tratamentului anterior pentru CU), care să includă numărul de limfocite.

Se recomandă, de asemenea, evaluări periodice ale HLC în timpul tratamentului. Dacă se confirmă că numărul absolut de limfocite este $< 0,2 \times 10^9/l$, trebuie să se întrerupă temporar tratamentul cu etrasimod, până când valorile ajung la $> 0,5 \times 10^9/l$, moment în care poate fi luată în considerare reinițierea tratamentului cu etrasimod (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu orice infecție activă, inițierea tratamentului cu etrasimod trebuie amânată până la momentul în care infecția se remite (vezi pct. 4.3).

Pacienții trebuie instruiți să raporteze prompt medicului lor simptomele de infecție. Trebuie utilizate strategii diagnostice și terapeutice eficiente la pacienții cu simptome de infecție în timpul tratamentului.

Dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, trebuie avută în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu etrasimod.

Deoarece efectele farmacodinamice reziduale, precum scăderea numărului de limfocite din sângele periferic, pot persista timp de până la 2 săptămâni după oprirea definitivă a tratamentului cu etrasimod, trebuie continuată supravegherea privind apariția infecțiilor pe parcursul acestei perioade (vezi pct. 5.1).

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

LMP este o infecție cu virusuri oportuniste la nivelul creierului, provocată de virusul John Cunningham (VJC), care apare, în mod obișnuit, la pacienții imunocompromiși și care poate să ducă la deces sau dizabilitate severă. Simptomele tipice asociate cu LMP sunt diverse, progresează pe parcursul mai multor zile până la săptămâni și includ slăbiciune progresivă pe o parte a corpului sau lipsa coordonării membrelor, tulburări de vedere și modificări ale gândirii, memoriei și orientării, ducând la confuzie și modificări ale personalității.

LMP a fost raportată la pacienți cu scleroză multiplă tratați cu modulatori ai receptorului sfingozin 1-fosfat (S1P) și a fost asociată cu unii factori de risc (de exemplu, pacienți imunocompromiși, politerapie cu imunosupresoare). Medicii trebuie să fie vigilenți la simptome clinice sau constatări neurologice inexplicabile care pot fi sugestive pentru LMP. Dacă se suspectează LMP, tratamentul cu etrasimod trebuie întrerupt temporar până când LMP este exclusă printr-o evaluare diagnostică adecvată.

Dacă LMP este confirmată, tratamentul cu etrasimod trebuie oprit definitiv.

Tratamente anterioare și concomitente cu medicamente antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare non-corticosteroide

În studiile clinice, pacienții tratați cu etrasimod nu au avut permisiunea să urmeze tratament concomitent cu medicamente antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare non-corticosteroide utilizate pentru tratamentul CU. În studiile clinice, utilizarea concomitentă de corticosteroizi a fost permisă; totuși, datele pe termen lung despre utilizarea concomitentă de etrasimod și corticosteroizi sunt limitate (vezi pct. 5.1).

Sunt necesare precauții în timpul administrării etrasimod concomitent cu medicamente antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare (inclusiv corticosteroizi) la pacienți, din cauza riscului de efecte cumulative la nivelul sistemului imun în timpul unor astfel de tratamente (vezi pct. 4.5).

Atunci când se face trecerea („switch”) la tratamentul cu etrasimod de la tratamentele imunosupresoare, durata efectelor și mecanismul de acțiune trebuie avute în vedere pentru a evita efecte cumulative nedorite la nivelul sistemului imun. Poate fi necesară implementarea unei perioade corespunzătoare de eliminare a tratamentului inițial (“washout”).

Vaccinări

Nu sunt disponibile date clinice despre siguranța și eficacitatea vaccinării la pacienții tratați cu etrasimod. Vaccinurile pot fi mai puțin eficiente dacă sunt administrate în timpul tratamentului cu etrasimod. Dacă sunt necesare imunizări cu vaccinuri vii atenuate, acestea trebuie administrate cu cel puțin 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu etrasimod. Utilizarea vaccinurilor vii atenuate în timpul și în interval de cel puțin 2 săptămâni după oprirea tratamentului cu etrasimod trebuie evitată (vezi pct. 5.1).

Se recomandă actualizarea imunizărilor în acord cu ghidurile de imunizare în vigoare, înainte de inițierea tratamentului cu etrasimod.

Afectare hepatică

La pacienții tratați cu etrasimod pot apărea creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale aminotransferazelor (vezi pct. 4.8). Determinarea recentă a concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și bilirubinei (adică în intervalul ultimelor 6 luni) trebuie să fie disponibilă înainte de inițierea tratamentului cu etrasimod.

În absența simptomelor clinice, concentrațiile plasmatice ale transaminazelor hepatice și bilirubinei trebuie monitorizate în lunile de tratament 1, 3, 6, 9 și 12 și ulterior periodic.

Pacienților care dezvoltă simptome sugestive de disfuncție hepatică, cum sunt greață inexplicabilă, vărsături, durere abdominală, oboseală, anorexie sau icter și/sau urină închisă la culoare, trebuie să li se verifice concentrația enzimelor hepatice. Administrarea de etrasimod trebuie oprită definitiv dacă este confirmată o afectare hepatică semnificativă (de exemplu, valoarea serică a alanin aminotransferazei (ALT) depășește de 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSN) și valoarea bilirubinemiei totale depășește de 2 ori LSN).

Reluarea tratamentului va depinde de stabilirea unei alte cauze a afectării hepatice și de beneficiile reluării tratamentului cu etrasimod pentru pacient, față de riscul recurenței disfuncției hepatice. Deși nu există date care să stabilească faptul că pacienții cu boală hepatică preexistentă prezintă un risc crescut de a dezvolta valori crescute ale testelor privind funcția hepatică atunci când sunt tratați cu etrasimod, trebuie manifestată precauție la pacienții cu boală hepatică semnificativă în antecedente.

Tensiune arterială crescută

În studiile clinice, hipertensiunea arterială a fost raportată mai frecvent la pacienții tratați cu etrasimod, decât la pacienții din grupul cu administrare de placebo (vezi pct. 4.8). Tensiunea arterială trebuie monitorizată în timpul tratamentului cu etrasimod și abordată terapeutic corespunzător.

Femei aflate la vârsta fertilă

Pe baza studiilor efectuate la animale, etrasimod poate provoca afectare fetală (vezi pct. 4.6 și 5.3). Din cauza riscului pentru făt, etrasimod este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.3 și 4.6). Înainte de inițierea tratamentului, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să fie informate despre acest risc asupra fătului, trebuie să aibă un rezultat negativ la un test de sarcină și trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 14 zile după oprirea definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.6).

Edem macular

Modulatorii receptorului S1P, inclusiv etrasimod, au fost asociați cu un risc crescut de edem macular. Edemul macular cu sau fără simptome vizuale a fost raportat la 0,3% dintre pacienții tratați cu Velsipity.

Pacienții cu istoric de diabet zaharat, uveită și/sau retinopatie preexistentă/concomitentă prezintă un risc crescut de apariție a edemului macular în timpul tratamentului cu etrasimod (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca acești pacienți să fie supuși unei evaluări oftalmologice înainte de inițierea tratamentului cu etrasimod și să urmeze evaluări periodice de monitorizare pe parcursul tratamentului.

La pacienții fără factorii de risc menționați mai sus, se recomandă o evaluare oftalmologică a fundului de ochi, inclusiv a maculei, în interval de 3-4 luni după începerea tratamentului cu etrasimod (cazurile raportate de edem macular asociate cu administrarea etrasimod au avut loc în acest interval de timp) și în orice moment, dacă există o modificare a vederii în timpul tratamentului cu etrasimod.

Pacienții cu simptome vizuale de edem macular trebuie evaluați și, dacă diagnosticul se confirmă, tratamentul cu etrasimod trebuie oprit definitiv. O decizie legată de reinițierea tratamentului cu etrasimod după remiterea afecțiunii trebuie să țină seama de beneficiile potențiale și de riscurile pentru pacientul respectiv.

Afecțiuni maligne

La pacienții tratați cu modulatori ai receptorului S1P au fost raportate cazuri de afecțiuni maligne (inclusiv afecțiuni maligne cutanate). Dacă se observă o leziune cutanată suspectă, aceasta trebuie evaluată prompt.

Deoarece există un risc potențial de dezvoltare de tumori maligne cutanate, pacienții tratați cu etrasimod trebuie să fie avertizați să nu se expună la lumina solară fără protecție. Acești pacienți nu trebuie să fie tratați concomitent cu fototerapie cu radiații UV-B sau fotochimioterapie PUVA.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)

La pacienții tratați cu modulatori ai receptorului S1P au fost raportate cazuri rare de SEPR. Dacă un pacient tratat cu etrasimod dezvoltă orice simptome/semne neurologice sau psihiatrice (de exemplu, deficite cognitive, modificări comportamentale, tulburări vizuale corticale sau orice alte semne/simptome neurologice corticale), orice semne/simptome sugestive pentru o creștere a presiunii intracraniene sau deteriorare neurologică accelerată, medicul trebuie să programeze prompt o examinare fizică și neurologică completă și trebuie să aibă în vedere efectuarea unui examen IRM (Imagistică prin Rezonanță Magnetică). Simptomele SEPR sunt, de obicei, reversibile, dar pot evolua

către accident vascular cerebral ischemic sau hemoragie cerebrală. Întârzierea diagnosticării și a tratamentului poate duce la sechele neurologice permanente. Dacă se suspectează SEPR, tratamentul cu etrasimod trebuie oprit definitiv.

Interacțiunea cu alte medicamente, polimorfismul CYP2C9

Etrasimod nu trebuie administrat concomitent cu un agent terapeutic sau o combinație de agenți terapeutici care sunt inhibitori moderați până la puternici pentru două sau mai multe dintre următoarele enzime CYP (CYP2C8, CYP2C9 și CYP3A4), din cauza riscului de expunere crescută la etrasimod (vezi pct. 4.5).

Utilizarea etrasimod nu este recomandată atunci când acesta este administrat concomitent cu un agent terapeutic sau o combinație de agenți terapeutici care sunt inductori moderați până la puternici pentru două sau mai multe dintre următoarele enzime CYP (CYP2C8, CYP2C9 și CYP3A4), din cauza riscului de expunere scăzută la etrasimod (vezi pct. 4.5).

Utilizarea etrasimod nu este recomandată la pacienți care sunt cunoscuți sau suspectați a fi metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9 (< 5% din populație) și care iau medicamente care sunt inhibitori moderați sau puternici ai CYP2C8 și/sau CYP3A4, din cauza riscului de expunere crescută la etrasimod (vezi pct. 4.5).

Efecte respiratorii

La pacienții tratați cu modulatori ai receptorului S1P, inclusiv etrasimod, au fost observate reduceri ale volumului expirator forțat absolut măsurat la 1 secundă (VEF₁) și ale capacității vitale forțate (CVF). Etrasimod trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală respiratorie severă (de exemplu, fibroză pulmonară, astm bronșic și boală pulmonară obstructivă cronică).

Excipienți

Tartrazină

Acest medicament conține tartrazină (E102), care poate provoca reacții alergice.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele inhibitorilor CYP2C8, CYP2C9 și CYP3A4 asupra etrasimod

Administrarea concomitentă de etrasimod cu fluconazol având concentrația plasmatică la starea de echilibru (inhibitor moderat al CYP2C9 și al CYP3A4) a determinat creșterea expunerii (ASC) la etrasimod cu 84%. Administrarea concomitentă a etrasimod cu un agent terapeutic sau o combinație de agenți terapeutici care sunt inhibitori moderați până la puternici pentru două sau mai multe dintre următoarele enzime CYP (CYP2C8, CYP2C9 și CYP3A4) (de exemplu, fluconazol) determină creșterea expunerii la etrasimod și nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Efectele inductorilor CYP2C8, CYP2C9 și CYP3A4 asupra etrasimod

Administrarea concomitentă de etrasimod cu rifampicină (inductor puternic al CYP3A4, inductor moderat al CYP2C8 și al CYP2C9) a scăzut expunerea (ASC) la etrasimod cu 49%. Administrarea concomitentă a etrasimod cu un agent terapeutic sau o combinație de agenți terapeutici care sunt inductori moderați până la puternici pentru două sau mai multe dintre următoarele enzime CYP (CYP2C8, CYP2C9 și CYP3A4) (de exemplu, rifampicină, enzalutamidă) scade expunerea la etrasimod și nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Efectul polimorfismului CYP2C9

Din cauza potențialului de expunere crescută la etrasimod, administrarea concomitentă a etrasimod la pacienți care sunt cunoscuți sau suspectați a fi metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9 (< 5% din populație) și care iau medicamente care sunt inhibitori moderați sau puternici ai CYP2C8 și/sau CYP3A4 nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Beta-blocantele și blocantele canalelor de calciu

Inițierea unui tratament cu un beta-blocant în timpul tratamentului stabil cu etrasimod nu a fost studiată.

Efectul administrării concomitente a etrasimod cu un medicament blocant al canalelor de calciu nu a fost studiat.

Se recomandă precauție la pacienții tratați cu medicamente care scad frecvența cardiacă sau încetinesc conducerea atrioventriculară, din cauza potențialelor efectelor cumulative de scădere a frecvenței cardiace (vezi pct. 4.4).

Medicamente antiaritmice, medicamente care prelungesc intervalul QT, medicamente care pot scădea frecvența cardiacă

Etrasimod nu a fost studiat la pacienți tratați cu medicamente care prelungesc intervalul QT.

Medicamentele antiaritmice din Clasa Ia (de exemplu, chinidină, procainamidă) și Clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol) au fost asociate cu cazuri de torsada vârfurilor la pacienții cu bradicardie. Dacă este luat în considerare tratamentul cu etrasimod la pacienții aflați în tratament cu antiaritmice din Clasa Ia și Clasa III, trebuie cerut sfatul unui cardiolog (vezi pct. 4.4).

Din cauza potențialelor efecte cumulative asupra frecvenței cardiace, trebuie cerut sfatul unui cardiolog dacă se are în vedere inițierea tratamentului cu etrasimod la pacienți aflați în tratament cu medicamente care prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.4).

Tratamente antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare non-corticosteroide

Etrasimod nu a fost studiat în asociere cu tratamente antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare non-corticosteroide. Trebuie luate precauții în timpul administrării concomitente, din cauza riscului de reacții adverse cumulative asupra sistemului imun în timpul unor astfel de tratamente și în săptămânile ulterioare administrării (vezi pct. 4.4).

Vaccinarea

Vaccinurile pot fi mai puțin eficiente dacă sunt administrate în timpul și în interval de până la 2 săptămâni după oprirea definitivă a tratamentului cu etrasimod. Utilizarea de vaccinuri vii atenuate poate implica risc de infecții și trebuie, prin urmare, să fie evitată pe parcursul tratamentului cu etrasimod și timp de cel puțin 2 săptămâni după oprirea definitivă a tratamentului cu etrasimod (vezi pct. 4.4).

Contraceptive orale

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în farmacocinetica și farmacodinamica unui contraceptiv oral care conținea 30 µg etinilestradiol și 150 µg levonorgestrel, atunci când a fost administrat concomitent cu etrasimod. Administrarea concomitentă de etrasimod cu un contraceptiv oral care conține etinilestradiol și levonorgestrel determină creșterea valorilor ASC pentru etinilestradiol și levonorgestrel cu aproximativ 24% și, respectiv, 32%.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei

Velsipity este contraindicat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.3). Prin urmare, înainte de inițierea tratamentului la femeile aflate la vârsta fertilă, trebuie să fie disponibil un rezultat negativ al testului de sarcină și trebuie oferită consiliere cu privire la riscurile grave pentru făt. Din cauza timpului necesar pentru eliminarea etrasimod din corp după oprirea tratamentului, riscul potențial pentru făt poate persista, iar femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu etrasimod și timp de cel puțin 14 zile după oprirea definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.4).

De asemenea, măsuri specifice sunt incluse în lista de verificare destinată profesioniștilor din domeniul sănătății. Aceste măsuri trebuie implementate înainte ca etrasimod să fie prescris la paciente, precum și în timpul tratamentului.

Sarcina

Există date limitate provenite din utilizarea etrasimod la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Experiența clinică cu un alt modulator al receptorului sfingozin 1-fosfat a indicat un risc de 2 ori mai mare de malformații congenitale majore atunci când este administrat în timpul sarcinii, comparativ cu rata observată la populația generală. Pe baza experienței administrării la oameni, etrasimod poate provoca malformații congenitale atunci când este administrat în primul trimestru de sarcină. Date limitate provenite din utilizarea etrasimod la om sugerează, de asemenea, un risc crescut de evoluție anormală a sarcinii. Prin urmare, Velsipity este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Administrarea de etrasimod trebuie oprită cu cel puțin 14 zile înainte de a planifica o sarcină (vezi pct. 4.4). Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului, tratamentul cu etrasimod trebuie oprit definitiv imediat. Trebuie oferite recomandări medicale cu privire la riscul de efecte dăunătoare asupra fătului asociate cu tratamentul și trebuie efectuate examinări ulterioare de monitorizare.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă etrasimod se excretă în laptele matern uman. Un studiu efectuat la femele de șobolan care alăptau a indicat excreția etrasimod în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Etrasimod nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Efectele etrasimod asupra fertilității umane nu au fost evaluate. În studiile efectuate la animale nu au fost observate efecte adverse asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Etrasimod nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Totuși, pacienții care prezintă amețeală după administrarea de etrasimod trebuie să evite conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje până când amețeala se remite (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt limfopenia (11%) și cefaleea (7%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate la pacienții tratați cu etrasimod sunt enumerate mai jos în funcție de sistemul de clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO) și frecvență. În cadrul fiecărui grup de ASO și frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$).

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări		Infecție a tractului urinar ^a , infecție a tractului respirator inferior ^b	
Tulburări hematologice și limfatice	Limfopenie ^c	Neutropenie	
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipercolesterolemie ^d	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețală	
Tulburări oculare		Tulburări de vedere	Edem macular
Tulburări cardiace		Bradicardie ^e	Bloc atrioventricular ^f
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	
Tulburări hepatobiliare		Valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice	

^a Infecția tractului urinar include infecție a tractului urinar și cistită.

^b Infecția tractului respirator inferior include bronșită și pneumonie

^c Limfopenia include limfopenie, scădere a numărului de limfocite și scădere a procentului de limfocite.

^d Hipercolesterolemia include hipercolesterolemie și creștere a concentrației sanguine de colesterol.

^e Bradicardia include bradicardie și bradicardie sinusală. A se vedea mai jos „Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

^f Blocul atrioventricular include blocul AV de grad unu sau de grad doi, tip Mobitz I. A se vedea mai jos „Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Bradiaritmie

În studiile ELEVATE UC 52 și ELEVATE UC 12, bradicardia a fost raportată ca EA (eveniment advers) în ziua inițierii tratamentului la 1,5% dintre pacienții tratați cu etrasimod. În ziua 2, bradicardia a fost raportată ca EA la 0,4% dintre pacienții tratați cu etrasimod. Bradicardia a fost observată mai frecvent la monitorizarea ECG (vezi pct. 5.1).

În studiile ELEVATE UC 52 și ELEVATE UC 12, în ziua inițierii tratamentului, evenimente de tip bloc AV de grad unu sau de grad doi, tip Mobitz I au fost raportate ca EA la 0,6% dintre pacienții tratați cu etrasimod. Evenimentele de tip bloc AV au fost, în majoritatea cazurilor, tranzitorii și

asimptomatice. Prolungirea intervalului PR a fost observată mai frecvent la monitorizarea ECG (vezi pct. 5.1).

Infecții

În studiile ELEVATE UC 52 și ELEVATE UC 12, rata totală a infecțiilor și rata infecțiilor grave la pacienții tratați cu etrasimod a fost comparabilă cu cea a pacienților din grupul cu administrare de placebo (18,8% față de 17,7% și respectiv 0,6% față de 1,9%). Administrarea de etrasimod a crescut riscul apariției de infecții ale tractului urinar și de infecții ale tractului respirator inferior (vezi Tabelul 1).

Reducerea numărului de limfocite și a numărului de neutrofile din sânge

Etrasimod blochează parțial și reversibil capacitatea limfocitelor de a ieși din organele limfoide, reducând numărul de limfocite în sângele periferic (vezi pct. 5.1). Proporția de pacienți tratați cu etrasimod care a prezentat un număr de limfocite mai mic de $0,2 \times 10^9/l$ a fost de 3,5% în studiile ELEVATE UC 52 și ELEVATE UC 12. Aceste evenimente nu au dus la oprirea definitivă a tratamentului.

Etrasimod a determinat o scădere reversibilă a numărului de neutrofile; proporția pacienților tratați cu etrasimod care a prezentat un număr de neutrofile mai mic de $0,5 \times 10^9/l$ a fost de 0,2% în studiile ELEVATE UC 52 și ELEVATE UC 12. Aceste evenimente nu au dus la oprirea definitivă a tratamentului.

Valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice

În studiile ELEVATE UC 52 și ELEVATE UC 12, creșteri ale concentrației plasmatice a ALT de 5 ori și, respectiv, de 3 ori peste valoarea LSN sau mai mari au avut loc la 0,9% și, respectiv, 4,0% dintre pacienții tratați cu etrasimod.

Majoritatea pacienților (75%) cu concentrații plasmatice ale ALT mai mari decât de 3 ori valoarea LSN au continuat tratamentul cu etrasimod, valorile concentrațiilor revenind la mai puțin de 3 ori valoarea LSN în timp ce se aflau în tratament.

În general, procentul de oprire definitivă a tratamentului din cauza creșterilor concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice a fost de 0,4% la pacienții tratați cu etrasimod.

Valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice includ evenimente de tip creștere a concentrației plasmatice a gamaglutamil transferazei, creștere a concentrației plasmatice a alanin aminotransferazei, creștere a concentrației plasmatice a aspartat aminotransferazei, creștere a concentrației plasmatice a enzimelor hepatice, funcție hepatică anormală, afecțiune hepatică, valori anormale ale testelor funcției hepatice și valori crescute ale concentrației plasmatice a transaminazelor (vezi Tabelul 1).

Tensiune arterială crescută

În studiile ELEVATE UC 52 și ELEVATE UC 12, pacienții tratați cu etrasimod au avut o creștere medie de aproximativ 1 până la 4 mmHg a tensiunii arteriale sistolice și de aproximativ 1 până la 2 mmHg a tensiunii arteriale diastolice. Creșterea a fost depistată inițial după 2 săptămâni de tratament și a rămas în intervalul mediu specificat al creșterilor de tensiune arterială pe perioada tratamentului. Hipertensiunea arterială a fost raportată ca reacție adversă la 2,1% dintre pacienții tratați cu etrasimod. Toate evenimentele au fost ușoare până la moderate, ca severitate.

Edem macular

În studiile ELEVATE UC 52 și ELEVATE UC 12, edemul macular a fost raportat la 0,4% dintre pacienții tratați cu etrasimod.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

La pacienții cu supradozaj cu etrasimod trebuie monitorizate semnele și simptomele de bradicardie, ceea ce poate include și monitorizarea peste noapte. Trebuie efectuate măsurări regulate ale frecvenței cardiace, tensiunii arteriale și ECG. Nu există disponibil antidot specific pentru etrasimod. Scăderea frecvenței cardiace indusă de etrasimod poate fi reversibilă prin administrarea parenterală de atropină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, modulatori ai receptorilor de sfingozin 1 fosfat (S1P), etrasimod, codul ATC: L04AE05

Mecanism de acțiune

Etrasimod este un modulator al receptorului sfingozin 1-fosfat (S1P) care se leagă de receptorii 1, 4 și 5 ai S1P (S1P_{1,4,5}) și este un agonist echilibrat al căii de semnalizare mediate de proteina G și al captării de beta-arrestin la nivelul S1P₁. Etrasimod are activitate minimă asupra S1P₃ și nu are nicio activitate asupra S1P₂. Etrasimod blochează parțial și reversibil capacitatea limfocitelor de a ieși din organele limfoide, reducând numărul de limfocite în sângele periferic, scăzând prin urmare numărul de limfocite activate din țesuturi.

Mecanismul prin care etrasimod exercită efectele terapeutice în CU nu este cunoscut, dar poate implica reducerea migrării limfocitelor la locurile de inflamație. Reducerea limfocitelor din circulația periferică indusă de etrasimod are efecte diferite asupra subpopulațiilor de leucocite, cu scăderi mai mari ale celulelor implicate în răspunsul imun adaptiv, cunoscut a fi implicat în patogenia CU. Etrasimod are un impact minim asupra celulelor implicate în răspunsul imun înăscut, care contribuie la supraviețuirea imună.

Efecte farmacodinamice

Frecvența cardiacă și ritmul cardiac

Etrasimod poate duce la o scădere tranzitorie a frecvenței cardiace și a conducerii AV după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 4.8). În ziua 1, la pacienții cu colită ulcerativă din studiile ELEVATE UC 52 și ELEVATE UC 12, 33% dintre subiecți au avut bradicardie (FC minimă/nadir sub 60 bpm în primele 4 ore) sau bradicardie semnificativă la 2,5% dintre pacienți (FC minimă/nadir sub 50 bpm). Niciun pacient nu a avut FC < 40 bpm după prima doză.

Cea mai mare scădere medie a frecvenței cardiace a fost observată în ora 2 sau 3 după administrarea dozei. În ziua 1, modificarea medie (DS) a intervalului PR din momentul anterior administrării dozei până la 4 ore după administrarea dozei de etrasimod a fost de 5,5 ms (18,84).

Prelungirea intervalului PR > 200 ms a fost observată pe ECG la 5,1% dintre pacienți, iar prelungirea de grad mai mare (> 230 ms) la 1,8% dintre pacienți.

Reducerea numărului de limfocite și de neutrofile din sânge

În studii clinice controlate, numărul mediu de limfocite a scăzut la 2 săptămâni până la aproximativ 50% din valoarea inițială (numărul mediu aproximativ de limfocite din sânge fiind de $0,9 \times 10^9/l$) în concordanță cu mecanismul de acțiune, iar numărul scăzut de limfocite a fost menținut pe parcursul tratamentului cu etrasimod administrat o dată pe zi.

O reducere a numărului de neutrofile a fost observată în studiile clinice cu etrasimod controlate, numărul mediu de neutrofile a fost, în general, în intervalul normal în timpul tratamentului cu etrasimod. Numărul scăzut de neutrofile a fost menținut în timpul tratamentului cu etrasimod și a fost reversibil după oprirea definitivă a tratamentului.

Limfocitele B [CD19⁺] și limfocitele T [CD3⁺] din sângele periferic, subgrupele de limfocite T helper [CD3⁺CD4⁺] și limfocite T citotoxice [CD3⁺CD8⁺] au fost toate reduse, în timp ce celulele natural killer și monocitele nu au fost reduse. Limfocitele T helper au fost mai sensibile la efectele etrasimod decât limfocitele T citotoxice.

Numărul absolut de limfocite din sângele periferic a revenit în intervalul valorilor normale la 90% dintre pacienți, în interval de 1 – 2 săptămâni de la oprirea tratamentului, pe baza unui model populațional farmacocinetic/farmacodinamic.

Eficacitate și profilul de siguranță clinică

Eficacitatea etrasimod a fost evaluată în 2 studii clinice randomizate, în regim dublu orb, controlate cu placebo (ELEVATE UC 52 și ELEVATE UC 12) la pacienți cu vârsta de la 16 până la 80 de ani cu colită ulcerativă activă, moderată până la severă.

Ambele studii au inclus pacienți care au avut un răspuns inadecvat, pierdere a răspunsului terapeutic sau intoleranță la una sau mai multe dintre următoarele opțiuni de tratament: aminosalicilați administrați pe cale orală, corticosteroizi, tiopurine, inhibitori ai kinazei Janus (JAK) sau un medicament biologic (de exemplu, blocant TNF, anti-integrină, anti IL12/23). Pacienții înrolați au avut CU confirmată prin endoscopie și histopatologie, extinderea bolii fiind de ≥ 10 cm de la marginea anală. Pacienții cu proctită izolată au fost, de asemenea, incluși în studiu, cu condiția să îndeplinească toate celelalte criterii de includere.

Pacienții înrolați au avut un scor Mayo modificat (mMS) de 4 până la 9, cu un scor endoscopic (ES) ≥ 2 și subscor privind sângerarea rectală (RB) ≥ 1 . Evaluarea primară s-a bazat pe populația de pacienți cu un mMS de 5 până la 9. Pacienții înrolați în cadrul celor două studii au avut o vârstă medie de 40 de ani, cu 3 pacienți (0,4%) cu vârsta sub 18 ani și 45 pacienți (6%) cu vârsta de 65 de ani sau peste; 57% au fost bărbați, 82% au fost din rasa albă și 13% au fost asiatici.

Pacienții din aceste studii puteau să fi utilizat următoarele tratamente concomitente pentru CU: doze zilnice stabile de aminosalicilați administrați pe cale orală și/sau corticosteroizi administrați pe cale orală (≤ 20 mg prednison, ≤ 9 mg budesonid sau un corticosteroid echivalent). Tratamentul concomitent cu imunomodulatoare, tratamente biologice, 5-ASA administrat rectal sau corticosteroizi administrați rectal nu a fost permis.

Studiul ELEVATE UC 52

ELEVATE UC 52 a fost un studiu “treat-through” (studiu în care subiecții au fost randomizați să li se administreze fie tratament activ, fie placebo pe tot parcursul acestuia), cu un număr total de 433 de pacienți randomizați pentru a li se administra etrasimod 2 mg sau placebo, în raport de 2:1, prin administrare pe cale orală o dată pe zi. Pacienții au rămas la tratamentul repartizat pe durata studiului.

La momentul inițial, pacienții înrolați au avut un mMS median de 7, iar 8% dintre pacienții înrolați au prezentat proctită izolată. În total, 30% dintre pacienți au avut o expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK; în total, 14% dintre pacienți au avut o expunere la > 1 medicament biologic/inhibitor JAK și 11% au avut o expunere anterioară la tratament cu anti-integrine. La momentul inițial, 77% dintre pacienți erau tratați cu salicilați administrați pe cale orală și 31% dintre pacienți erau tratați cu corticosteroizi administrați pe cale orală.

Criteriile principale de evaluare asociate au fost proporția de pacienți care a obținut remisiunea clinică la săptămâna 12 și la săptămâna 52, cu remisiune clinică definită ca un subscor privind frecvența scaunelor (SF) de 0 (sau 1, cu ≥ 1 punct de scădere față de momentul inițial), subscor RB de 0 și ES ≤ 1 (excluzând friabilitatea). Criteriile secundare de evaluare au inclus proporția de pacienți care a obținut ameliorare endoscopică, remisiune simptomatică, vindecare mucosală,

răspuns clinic, remisiune clinică fără utilizare de corticosteroizi și remisiune clinică susținută. Analiza primară a fost realizată la săptămâna 12 și la săptămâna 52 pentru pacienții cu boală activă, moderată până la severă, definită ca mMS de 5 până la 9 (vezi Tabelul 2).

Din cei 433 de pacienți randomizați, 91,7% dintre pacienții din grupul de tratament cu etrasimod și 86,1% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo au încheiat săptămâna 12. Începând cu săptămâna 12, pacienții fără ameliorare a bolii față de momentul inițial sau care au îndeplinit criterii de agravare a bolii puteau opri studiul ELEVATE UC 52 în conformitate cu decizia investigatorului și puteau continua în studiul de extensie în regim deschis. În acest studiu "treat-through", 55,7% dintre pacienții din grupul de tratament cu etrasimod și 31,9% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo au încheiat tratamentul în săptămâna 52.

O proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu etrasimod a obținut remisiune clinică, ameliorare endoscopică, remisiune simptomatică și vindecare mucosală la săptămâna 12 și la săptămâna 52, remisiune clinică fără utilizare de corticosteroizi și remisiune clinică susținută la săptămâna 52, comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2: Proporția de pacienți care au atins criteriile de evaluare a eficacității la săptămâna 12 și la săptămâna 52 în Studiul ELEVATE UC 52

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Diferența între tratamente (ÎI 95%) ^a
	n	%	n	%	
Criteriile de evaluare la săptămâna 12					
Remisiune clinică ^b	10	7%	74	27%	20% (13%, 27%) ^l
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	9/93	10%	60/194	31%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	1/42	2%	14/80	18%	
Ameliorare endoscopică ^c	19	14%	96	35%	21% (13%, 29%) ^l
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	17/93	18%	76/194	39%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	2/42	5%	20/80	25%	
Remisiune simptomatică ^d	29	22%	126	46%	25% (15%, 34%) ^l
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	22/93	24%	101/194	52%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	7/42	17%	25/80	31%	
Vindecare mucosală ^e	6	4%	58	21%	17% (11%, 23%) ^l
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	6/93	7%	47/194	24%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	0/42	0%	11/80	14%	

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Diferența între tratamente (ÎÎ 95%) ^a
	n	%	n	%	
Răspuns clinic^f	46	34%	171	62%	28% (19%, 38%)^l
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	35/93	38%	132/194	68%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	11/42	26%	39/80	49%	
Criteriile de evaluare la săptămâna 52					
Remisiune clinică^b	9	7%	88	32%	25% (18%, 32%)^l
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	7/93	8%	71/194	37%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	2/42	5%	17/80	21%	
Ameliorare endoscopică^c	14	10%	102	37%	27% (19%, 34%)^l
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	12/93	13%	78/194	40%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	2/42	5%	24/80	30%	
Remisiune simptomatică^d	25	19%	119	43%	25% (16%, 34%)^l
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	19/93	20%	97/194	50%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	6/42	14%	22/80	28%	
Vindecare mucosală^e	11	8%	73	27%	18% (11%, 25%)^l
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	10/93	11%	55/194	28%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	1/42	2%	18/80	23%	
Răspuns clinic^f	31	23%	132	48%	25% (16%, 34%)^l
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	25/93	27%	103/194	53%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	6/42	14%	29/80	36%	
Remisiune clinică susținută^g	3	2%	49	18%	16% (11%, 21%)^l
Fără expunere anterioară la medicamente	2/93	2%	41/194	21%	

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Diferența între tratamente (Î 95%) ^a
	n	%	n	%	
biologice/inhibitori JAK					
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	1/42	2%	8/80	10%	
Remisiune clinică fără utilizare de corticosteroizi^b	9	7%	88	32%	25% (18%, 32%)^l
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	7/93	8%	71/194	37%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	2/42	5%	17/80	21%	
Remisiune clinică fără utilizare de corticosteroizi în rândul pacienților tratați cu corticosteroizi la momentul inițialⁱ	3/40	8%	27/87	31%	23% (10%, 36%)^l
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	2/26	8%	22/59	37%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	1/14	7%	5/28	18%	
Remisiune simptomatică fără utilizare de corticosteroizi^j	25	19%	119	43%	25% (16%, 34%)^l
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	19/93	20%	97/194	50%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	6/42	14%	22/80	28%	
Ameliorare endoscopică fără utilizare de corticosteroizi^k	14	10%	101	37%	26% (19%, 34%)^l
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	12/93	13%	78/194	40%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	2/42	5%	23/80	29%	

^a Diferența între tratamente (ajustată în funcție de factorii de stratificare ai grupurilor: expunerea anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK, utilizarea de corticosteroizi la momentul inițial și mMS la momentul inițial).

^b Remisiunea clinică a fost definită ca un subscor SF de 0 (sau 1, cu ≥ 1 punct de scădere față de momentul inițial), un subscor RB de 0 și $ES \leq 1$ (excluzând friabilitatea).

^c Ameliorarea endoscopică a fost definită ca $ES \leq 1$ (excluzând friabilitatea).

^d Remisiunea simptomatică a fost definită ca un subscor SF de 0 (sau 1, cu ≥ 1 punct de scădere față de momentul inițial) și un subscor RB de 0.

^e Vindecarea mucosală a fost definită ca $ES \leq 1$ (excluzând friabilitatea), cu remisiune histologică (scorul Indicelui Geboes < 2,0, indicând absența neutrofilelor în criptele epiteliale sau în lamina propria, absența valorilor crescute ale eozinofilelor și absența distrugerii criptelor, absența eroziunilor, ulceratiilor sau țesutului de granulație).

^f Răspunsul clinic a fost definit ca o scădere cu ≥ 2 puncte și $\geq 30\%$ față de momentul inițial a mMS și o scădere cu ≥ 1 punct față de momentul inițial a subscorului RB sau un subscor absolut RB ≤ 1 .

^g Remisiunea clinică susținută a fost definită ca remisiunea clinică atât la săptămâna 12, cât și la săptămâna 52.

^h Remisiunea clinică fără utilizare de corticosteroizi a fost definită ca remisiunea clinică la săptămâna 52 fără administrare de corticosteroizi timp de cel puțin 12 săptămâni imediat anterior săptămânii 52.

ⁱ Remisiunea clinică fără utilizare de corticosteroizi în rândul pacienților tratați cu corticosteroizi la momentul inițial a fost definită ca remisiunea clinică la săptămâna 52 fără să se utilizeze corticosteroizi timp de cel puțin 12 săptămâni imediat anterior săptămânii 52 pentru pacienții tratați cu corticosteroizi la momentul inițial.

^j Remisiunea simptomatică fără utilizare de corticosteroizi a fost definită ca un subscor SF de 0 (sau 1 cu ≥ 1 punct de scădere față de momentul inițial) și un subscor RB de 0 timp de cel puțin 12 săptămâni imediat anterior săptămânii 52.

^k Ameliorarea endoscopică fără utilizare de corticosteroizi a fost definită ca ES ≤ 1 (excluzând friabilitatea) timp de cel puțin 12 săptămâni imediat anterior săptămânii 52.

^l $p < 0,001$.

Analiza suplimentară a mMS de 4

Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu mMS de 4 (inclusiv ES ≥ 2 și subscor RB ≥ 1) au fost în concordanță cu cele din analiza primară.

Proctită izolată

Comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo, o proporție mai mare de pacienți cu proctită izolată la momentul inițial tratați cu etrasimod au obținut remisiune clinică la săptămâna 12 (46% față de 29%) și la săptămâna 52 (42% față de 14%).

Debutul precoce al ameliorării simptomatice

La săptămâna 2 (prima vizită din cadrul studiului), comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo, o proporție mai mare de pacienți tratați cu etrasimod au obținut remisiune simptomatică (16% față de 11%). La săptămâna 4, comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo, o proporție mai mare de pacienți tratați cu etrasimod au obținut remisiune simptomatică completă (11% față de 4%), definită ca subscor SF de 0 și subscor RB de 0.

Evaluarea endoscopică și histologică

Normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei (remisiune endoscopică) a fost definită ca ES de 0. Comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo, o proporție mai mare de pacienți tratați cu etrasimod au obținut remisiunea endoscopică până la săptămâna 12 (15% față de 4%), săptămâna 52 (26% față de 6%) și atât la săptămâna 12, cât și la săptămâna 52 (11% față de 2%).

Remisiunea endoscopică și scorul histologic Geboes $< 2,0$ (indicând absența neutrofilelor din cripte sau din lamina propria și absența valorilor crescute ale eozinofilelor, absența distrugerii criptelor, absența eroziunilor, ulcerărilor sau a țesutului de granulație) au fost obținute de o proporție mai mare de pacienți tratați cu etrasimod, comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo la săptămâna 12 (11% față de 2%) și la săptămâna 52 (18% față de 5%).

Durerea abdominală și senzația imperioasă de defecare

La săptămâna 12, comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo, o proporție mai mare de pacienți tratați cu etrasimod nu au prezentat dureri abdominale (27% față de 13%) și senzație imperioasă de defecare (19% față de 7%). La săptămâna 52, comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo, o proporție mai mare de pacienți tratați cu etrasimod nu au prezentat dureri abdominale (22% față de 7%) și senzație imperioasă de defecare (19% față de 8%).

Chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ)

Comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo, pacienții tratați cu etrasimod au demonstrat o ameliorare superioară a scorului total IBDQ față de momentul inițial. La pacienții tratați cu etrasimod, comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo, modificările scorului total IBDQ la săptămâna 12 față de momentul inițial au fost de 42,8 și, respectiv, 27,4, iar modificările

scorului total IBDQ la săptămâna 52 față de momentul inițial, la pacienții tratați cu etrasimod comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo, au fost de 55,8 și, respectiv, 38,1.

Studiul ELEVATE UC 12

În studiul ELEVATE UC 12, un total de 354 de pacienți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra etrasimod 2 mg sau placebo, pe cale orală, o dată pe zi.

La momentul inițial, pacienții înrolați au avut un mMS median de 7, cu 5,6% dintre pacienți având mMS de 4 și 67% având mMS de 5 până la 7 (boală activă moderată) și 27,4% având mMS de > 7 (boală activă severă). 8% dintre pacienții înrolați au prezentat proctită izolată. În total, 33% dintre pacienți au avut o expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK; un total de 18% dintre pacienți au avut o expunere la > 1 medicament biologic/inhibitor JAK și 12% au avut o expunere anterioară la tratament cu anti-integrine. La momentul inițial, 83% dintre pacienți erau tratați cu salicilați administrați pe cale orală și 28% dintre pacienți erau tratați cu corticosteroizi administrați pe cale orală.

Dintre cei 354 de pacienți randomizați, 89,5% și 88,8% dintre pacienți au încheiat săptămâna 12 în grupul de tratament cu etrasimod și, respectiv, în grupul cu administrare de placebo.

Criteriul principal de evaluare a fost proporția de pacienți care au atins remisiunea clinică la săptămâna 12. Criteriile secundare de evaluare au inclus proporția de pacienți care au obținut ameliorare endoscopică, remisiune simptomatică, vindecare mucosală și răspuns clinic la săptămâna 12. Analiza primară a fost realizată la săptămâna 12, la pacienți cu boală activă, moderată până la severă, definită ca mMS de 5 până la 9 (vezi Tabelul 3).

O proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu etrasimod au obținut remisiune clinică, ameliorare endoscopică, remisiune simptomatică și vindecare mucosală la săptămâna 12, comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3: Proporția de pacienți care au atins criterii de evaluare a eficacității la săptămâna 12 în Studiul ELEVATE UC 12

Criterii de evaluare	Placebo N = 112		Etrasimod 2 mg N = 222		Diferența între tratamente (ÎI 95%) ^a
	n	%	n	%	
Remisiune clinică^b	17	15%	55	25%	10% (1%, 18%)^g
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	12/74	16%	41/148	28%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	5/38	13%	14/74	19%	
Ameliorare endoscopică^c	21	19%	68	31%	12% (3%, 21%)^g
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	14/74	19%	51/148	35%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	7/38	18%	17/74	23%	
Remisiune simptomatică^d	33	30%	104	47%	17% (7%, 28%)^g
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	23/74	31%	73/148	49%	
Cu expunere anterioară la medicamente	10/38	26%	31/74	42%	

biologice/inhibitori JAK					
Vindecare mucosală^e	10	9%	36	16%	7% (1%, 14%)^g
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	8/74	11%	28/148	19%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	2/38	5%	8/74	11%	
Răspuns clinic^f	46	41%	138	62%	21% (10%, 32%)^h
Fără expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	32/74	43%	97/148	66%	
Cu expunere anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK	14/38	37%	41/74	55%	

^a Diferența între tratamente (ajustată în funcție de factorii de stratificare ai grupurilor: expunerea anterioară la medicamente biologice/inhibitori JAK, care utilizează corticosteroizi la momentul inițial și cu mMS la momentul inițial).

^b Remisiunea clinică a fost definită ca un subscor SF de 0 (sau 1 cu ≥ 1 punct de scădere față de momentul inițial), un subscor RB de 0 și ES ≤ 1 (excluzând friabilitatea).

^c Ameliorarea endoscopică a fost definită ca ES ≤ 1 (excluzând friabilitatea).

^d Remisiunea simptomatică a fost definită ca un subscor SF de 0 (sau 1 cu ≥ 1 punct de scădere față de momentul inițial) și un subscor RB de 0.

^e Vindecarea mucosală a fost definită ca ES ≤ 1 (excluzând friabilitatea), cu remisiune histologică (scorul Indicelui Geboes $< 2,0$, indicând absența neutrofilelor în criptele epiteliale sau în lamina propria, absența valorilor crescute ale eozinofilelor și absența distrugerii criptelor, absența eroziunilor, ulcerațiilor sau țesutului de granulație).

^f Răspunsul clinic a fost definit ca o scădere cu ≥ 2 puncte și $\geq 30\%$ față de momentul inițial a SMm și o scădere cu ≥ 1 punct față de momentul inițial a subscorului RB sau un subscor absolut RB ≤ 1 .

^g $p < 0,05$.

^h $p < 0,001$.

Analiza suplimentară a mMS de 4

Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu mMS de 4 (inclusiv ES ≥ 2 și subscor RB ≥ 1) au fost în concordanță cu cele din analiza primară.

Proctită izolată

O proporție mai mare de pacienți cu proctită izolată la momentul inițial tratați cu etrasimod au obținut remisiune clinică, comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo la săptămâna 12 (39% față de 8%).

Debutul precoce al ameliorării simptomatice

La săptămâna 4, comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo, o proporție mai mare de pacienți tratați cu etrasimod au obținut remisiune simptomatică (28% față de 16%) și remisiune simptomatică completă (12% față de 4%), definită ca subscor SF de 0 și subscor RB de 0.

Evaluarea endoscopică și histologică

Normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei (remisiune endoscopică) a fost definită ca ES de 0. O proporție mai mare de pacienți tratați cu etrasimod au obținut remisiune endoscopică, comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo, până la săptămâna 12 (17% față de 8%).

Remisiunea endoscopică și scorul histologic Geboes $< 2,0$ (indicând absența neutrofilelor din cripte sau din lamina propria și absența valorilor crescute ale eozinofilelor, absența distrugerii criptelor, absența eroziunilor, ulcerațiilor sau a țesutului de granulație) au fost obținute de o proporție mai mare

de pacienți tratați cu etrasimod, comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo, la săptămâna 12 (10% față de 5%).

Durerea abdominală și senzație imperioasă de defecare

La săptămâna 12, comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo, o proporție mai mare de pacienți tratați cu etrasimod nu a prezentat dureri abdominale (32% față de 18%) și senzație imperioasă de defecare (21% față de 12%).

Chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ)

Comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo, pacienții tratați cu etrasimod au demonstrat o ameliorare superioară a scorului total IBDQ față de momentul inițial. La săptămâna 12, la pacienții tratați cu etrasimod modificările scorului total IBDQ față de momentul inițial au fost de 47,5, față de 30,2 la pacienții din grupul cu administrare de placebo.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu etrasimod la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu colită ulcerativă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală a unei doze unice de etrasimod, C_{max} și ASC au crescut aproximativ proporțional cu doza în intervalul de doze studiat (0,1 mg până la 5 mg). După administrarea de doze repetate, C_{max} și ASC medii au crescut ușor mai mult decât proporțional cu doza, de la 0,7 mg până la 2 mg. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în interval de 7 zile după administrarea dozei de 2 mg o dată pe zi, cu o C_{max} medie de 113 ng/ml și ASC_{tau} medie de 2163 oră x ng/ml. Rata estimată de acumulare a etrasimod la starea de echilibru variază de la aproape 2 până la 3 ori. Farmacocinetica etrasimod este similară la subiecții sănătoși și la subiecții cu colită ulcerativă.

Absorbție

Timpul (T_{max}) până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) după administrarea orală a formelor farmaceutice de etrasimod cu eliberare imediată este de aproximativ 4 ore (interval 2 – 8 ore). Absorbția etrasimod este extensivă, bazată pe o permeabilitatea crescută și pe constatarea unei cantități relativ mici de etrasimod eliminat nemodificat în materiile fecale (11,2% din doza marcată radioactiv administrată).

Efectele alimentelor

Aportul de alimente poate duce la o absorbție ușor întârziată (T_{max} median crescut cu 2 ore). Alimentele nu au un efect asupra măsurărilor expunerii la etrasimod (C_{max} și ASC); prin urmare, etrasimod poate fi administrat independent de mese.

Distribuție

Etrasimod se distribuie în țesuturile corpului, având un volum aparent mediu de distribuție (V_z/F) de 66 l. Etrasimod este legat în proporție mare de proteinele plasmatice umane (97,9%), în special de albumină și este, în principal, distribuit în fracțiunea plasmatică a sângelui integral, într-un raport sânge-plasmă de 0,7.

Metabolizare

Etrasimod este metabolizat extensiv pe căile CYP2C8 (38%), CYP2C9 (37%) și CYP3A4 (22%) și, într-o măsură mică, pe căile CYP2C19 și CYP2J2. Componentul major circulant în plasmă este etrasimod nemodificat și metaboliții principali sunt M3 și M6. Etrasimod contribuie majoritar la

farmacologia S1P (> 90%). Etrasimod este metabolizat extensiv prin oxidare, dehidrogenare și conjugare cu UGT (glucuroniltransferaze) și sulfotransferaze.

Etrasimod nu este un substrat al transportorilor P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 sau OCT1/2. Este puțin probabil ca medicamentele care sunt inhibitori ai acestor transportori să aibă impact asupra farmacocineticii etrasimod.

Eliminare

După administrarea orală, clearance-ul aparent la starea de echilibru (Cl/F) a fost de aproximativ 1 l(litru)/oră. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al etrasimod este de aproximativ 30 de ore.

Excreție

Etrasimod este eliminat, în principal, pe cale hepatică, cu 82% recuperare a unei doze totale marcate radioactiv în materiile fecale și 4,89% în urină. Etrasimod eliminat nemodificat a fost detectat doar în materiile fecale, dar nu și în urină.

Efectul etrasimod asupra altor medicamente

Studiile *in vitro* indică faptul că la doza recomandată de 2 mg o dată pe zi este puțin probabil ca etrasimod să prezinte vreo interacțiune potențială relevantă din punct de vedere clinic pentru enzimele CYP sau transportorii membranari.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienți cu insuficiență renală, deoarece C_{max} și ASC au fost comparabile între subiecții cu insuficiență renală severă și subiecții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2). Cohorta de subiecți cu insuficiență renală severă a inclus 2 subiecți cu RFG ≤ 29 ml/min (care nu efectuau hemodializă) și 6 subiecți cu BRST (boală renală în stadiu terminal) cărora li s-a efectuat hemodializă înainte de administrarea de etrasimod. Impactul hemodializei efectuate după administrarea de etrasimod nu a fost evaluat.

Insuficiență hepatică

Etrasimod este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2). Parametrii privind expunerea totală ASC la etrasimod sunt cu 13%, 29% și, respectiv, 57% mai mari la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă, comparativ cu subiecții cu funcție normală a ficatului, în cazul dozei unice studiate de 2 mg.

Vârstnici

Analizele farmacocinetice populaționale au arătat că vârsta nu a avut un efect asupra farmacocineticii etrasimod la pacienți cu vârsta peste 65 de ani ($n=40$ (3,7%) dintre pacienți au avut vârsta ≥ 65 ani). Nu există nicio diferență semnificativă privind farmacocinetica la pacienții vârstnici, comparativ cu pacienții mai tineri.

Greutatea corporală

Expunerea sistemică la etrasimod 2 mg nu este modificată într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic de diferențele de greutate corporală la pacienții cu greutatea corporală ≥ 40 kg. La pacienții cu greutatea corporală sub 40 kg, este preconizată o creștere de aproximativ 1,5 ori (vezi pct. 4.2).

Sexul, rasa și etnia

Analiza farmacocinetică populațională a arătat că sexul, rasa sau etnia nu au niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii etrasimod.

Copii și adolescenți

O analiză farmacocinetică populațională a preconizat expuneri la etrasimod similare pentru pacienții cu colită ulcerativă adulți și adolescenți cu vârstă mai mare (16 până la < 18 ani).

Nu sunt disponibile date despre administrarea de etrasimod la copii și adolescenți sub vârsta de 16 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special în cazul administrării etrasimod la om, cu următoarea excepție: au fost observate modificări ale arterelor ventriculului stâng (hipertrofie/ hiperplazie a tunicii medii) la câini, în studii de toxicitate cu doze repetate, efectuate la 3 și 9 luni, la expuneri de ≥ 24 de ori doza recomandată la om (DRO), pe baza ASC. Relevanța acestor constatări pentru om este neclară. În plus, expunerea la metaboliții principali umani (M3 și M6) a fost investigată numai la șobolani. Relevanța pentru om este neclară.

Fertilitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere

Etrasimod nu a afectat fertilitatea masculină și feminină la șobolani până la cea mai mare doză testată, care a reprezentat o valoare de aproximativ 467 ori mai mare decât valoarea limită a expunerii, bazată pe expunerile sistemice la om la doza recomandată la om (DRO), pentru masculi și de 21 de ori, pentru femele.

Administrarea zilnică de etrasimod la femele gestante de șobolan și de iepure, în timpul organogenezei, a dus la pierdere post-implantare, cu un număr corespunzător mai scăzut de fetuși viabili și malformații fetale externe, viscerele și/sau scheletice și variații fetale, în absența toxicității materne. Au fost observate malformații la expunerea la cea mai scăzută doză testată la șobolani, ASC plasmatică la femele fiind de aproximativ 5 ori față de cea umană, la DRO. Expunerea iepurilor la doza la care nu se constată efecte adverse (2 mg/kg/zi) a fost de aproximativ 0,8 ori față de cea observată la om, la DRO de 2 mg/zi.

După administrarea orală zilnică de etrasimod la șobolani, pe parcursul sarcinii și alăptării, au fost observate la puii F1 greutăți medii scăzute, viabilitate scăzută, iar la femelele F1, fertilitate și performanță de reproducere reduse (reducere a implantărilor și pierdere crescută pre-implantare). Expunerea plasmatică (ASC) la femelele cu pui, la cea mai scăzută doză testată, a fost echivalentă (de 1,1 ori) cu expunerea observată la om, la DRO. Etrasimod a fost detectat în plasma puilor F1, indicând expunerea din laptele femelelor care alăptau.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Stearat de magneziu (E470b)
Manitol (E421)
Celuloză microcristalină (E460i)
Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Película filmată a comprimatului

Lac de aluminiu preparat din Albastru brilliant FCF(E133)
Lac de aluminiu preparat din indigotină (E132)

Lac de aluminiu preparat din tartrazină (E102)
Macrogol 4000 (E1521)
Alcool polivinilic (E1203)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), închis cu un capac din polipropilenă, cu desicant integrat direct în capac. Ambalaj cu 30 comprimate filmate.

Folie termosudată laminată pentru blistere, din aluminiu, pe un film orientat din poliamină (oPA) și strat integrat de desicant (PEÎD/PEJD), cu un suport din aluminiu/PEJD. Ambalaj cu 28 sau 98 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 februarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea etrasimod în fiecare stat membru, DAPP trebuie să stabilească, împreună cu autoritatea națională competentă, conținutul și formatul programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului.

Principalul obiectiv al programului este să crească gradul de conștientizare despre riscurile importante identificate și potențiale ale medicamentului, în mod special în legătură cu edemul macular, bradicardia simptomatică (inclusiv tulburări de conducere AV), infecții grave cu patogeni oportuniști, afecțiuni maligne, toxicitate embriofetală, afectare hepatică gravă și evenimente neurologice de SEPR sau convulsii.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare Stat Membru în care etrasimod este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății care sunt de așteptat să prescrie au acces la/ tuturor le-a fost furnizat următorul pachet educațional:

- Lista de verificare destinată profesioniștilor din domeniul sănătății
- Ghidul pacientului/persoanei care îngrijește pacientul
- Cardul specific de consiliere privind sarcina pentru pacienți

Lista de verificare destinată profesioniștilor din domeniul sănătății

Lista de verificare destinată profesioniștilor din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

Înainte de prima doză

Lista de teste și verificări care trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu etrasimod:

- Trebuie efectuată o electrocardiogramă (ECG) tuturor pacienților, pentru a evalua afecțiunile cardiace preexistente.
- Etrasimod nu trebuie utilizat la pacienți:
 - care în ultimele 6 luni au prezentat infarct miocardic, angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată care a necesitat spitalizare sau insuficiență cardiacă Clasa III/IV, conform New York Heart Association (NYHA).
 - cu antecedente sau prezență de bloc atrioventricular (AV), de grad doi, tip Mobitz II sau de grad trei, boală de nod sinus (‘‘sick sinus syndrome’’) sau bloc sino-atrial, cu excepția cazului în care pacientul are un stimulator cardiac („pacemaker”) funcțional.
- Trebuie cerut sfatul cardiologului pentru pacienții cu bradicardie simptomatică și alte afecțiuni cardiace preexistente, pentru a stabili raportul general beneficiu-risc și cea mai potrivită strategie de monitorizare.
- Trebuie manifestată prudență la inițierea tratamentului cu etrasimod la pacienții care iau medicamente cunoscute pentru scăderea frecvenței cardiace.
- Etrasimod nu trebuie utilizat la pacienții care au orice infecție activă sau imunizări cu vaccin viu atenuat în ultimele 4 săptămâni.
- Trebuie să fie disponibilă o hemoleucogramă completă, efectuată recent, care să includă numărul de limfocite.
 - Etrasimod nu trebuie administrat pacienților care au numărul absolut de limfocite $< 0,2 \times 10^9/l$.
- Trebuie să fie disponibilă o determinare recentă a concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și bilirubinei.
 - Etrasimod nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.
- La femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să existe un rezultat negativ la un test de sarcină, iar pacientele trebuie consiliate cu privire la riscul pentru făt. Furnizați un card specific de consiliere privind sarcina tuturor pacientelor aflate la vârsta fertilă.
 - Etrasimod nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficace.

- Se recomandă ca pacienții cu istoric de diabet zaharat, uveită și/sau retinopatie preexistentă/concomitentă, care prezintă un risc crescut de a dezvolta edem macular, să fie supuși unei evaluări oftalmologice înainte de inițierea tratamentului.
 - Pacienții cu edem macular nu trebuie să utilizeze etrasimod.

Monitorizarea activităților în timpul și după tratament

- Pentru pacienții cu frecvență cardiacă în repaus < 50 bpm, bloc AV de grad doi [tip Mobitz I] sau cu infarct miocardic sau insuficiență cardiacă în antecedente se recomandă monitorizarea după administrarea primei doze.
 - Se recomandă monitorizarea timp de 4 ore pentru semne și simptome de bradicardie simptomatică (inclusiv amețeală) și măsurarea pulsului și a tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă efectuarea unei ECG înainte și la finalul acestei perioade de 4 ore.
- Se recomandă monitorizare suplimentară a pacienților, dacă la finalul perioadei de 4 ore:
 - Frecvența cardiacă este < 45 bpm.
 - Frecvența cardiacă este la cea mai mică valoare după administrarea dozei, sugerând posibilitatea ca scăderea maximă a frecvenței să nu se fi produs încă.
 - Pe ECG sunt prezente dovezi ale debutului unui nou bloc AV, de grad doi sau mai mare.
 - Intervalul QTc este de ≥ 500 ms.
- Recomandare pentru măsurarea regulată a tensiunii arteriale în timpul tratamentului.
- La reinițierea tratamentului, în cazul unei întreruperi de 7 sau mai multe zile consecutive, trebuie luată în considerare repetarea ECG de la momentul inițial și/sau monitorizarea, în funcție de rezultatele primei evaluări, modificările caracteristicilor pacientului și de durata întreruperii.
- Recomandare pentru evaluarea periodică a HLG în timpul tratamentului.
- Întrerupere temporară a tratamentului, dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă.
- Medicii trebuie să fie vigilenți în ceea ce privește simptomele clinice sau constatările neurologice inexplicabile care pot fi sugestive pentru LMP. Dacă se suspectează LMP, tratamentul cu etrasimod trebuie întrerupt temporar până când LMP este exclusă printr-o evaluare diagnostică adecvată.
- Sunt necesare precauții în timpul administrării etrasimod concomitent cu medicamente antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare (inclusiv corticosteroizi) la pacienți, din cauza riscului de efecte cumulative la nivelul sistemului imun în timpul unor astfel de tratamente.
- Utilizarea de vaccinuri vii atenuate trebuie să fie evitată timp de cel puțin 2 săptămâni după oprirea definitivă a tratamentului cu etrasimod.
- Concentrația plasmatică a enzimelor hepatice trebuie monitorizată în lunile de tratament 1, 3, 6, 9 și 12 și ulterior, periodic. Tratamentul cu etrasimod trebuie oprit definitiv dacă este confirmată afectarea hepatică semnificativă.
- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace pentru a evita sarcina în timpul tratamentului și timp de cel puțin 14 zile după oprirea tratamentului cu etrasimod. Testele de sarcină trebuie repetate în mod regulat. Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului, administrarea de etrasimod trebuie oprită definitiv imediat.
- Pacienții cu istoric de diabet zaharat, uveită și/sau retinopatie preexistentă/concomitentă trebuie să efectueze o evaluare oftalmologică în mod **regulat**. Trebuie efectuată o evaluare oftalmologică pentru pacienții care dezvoltă o modificare a vederii.
- La pacienții fără factori de risc pentru edem macular (precum istoric de diabet zaharat, uveită și/sau retinopatie), se recomandă o evaluare oftalmologică a fundului de ochi, inclusiv a maculei, în interval de 3-4 luni după începerea tratamentului cu etrasimod (cazurile raportate de edem macular asociate cu administrarea etrasimod au avut loc în acest interval de timp) și în orice moment, dacă există o modificare a vederii.
- Pacienții trebuie avertizați să nu se expună la lumina solară fără protecție, pentru a preveni apariția de afecțiuni maligne cutanate. Pacienții nu trebuie să fie tratați concomitent cu fototerapie cu radiații UV-B sau fotochimioterapie PUVA.
- Pacienții trebuie consiliați pentru recunoașterea simptomelor SEPR (sindromul encefalopatiei posterioare reversibile). O examinare fizică și neurologică completă trebuie efectuată și avută în vedere efectuarea unui examen IRM pentru pacienții care dezvoltă semne/simptome

neurologice sau psihiatrice neașteptate sau orice simptome sugestive pentru o creștere a presiunii intracraniene sau deteriorare neurologică accelerată. Tratamentul cu etrasimod trebuie oprit definitiv dacă se suspectează SEPR.

Ghidul pacientului/persoanei care îngrijește pacientul

Ghidul pacientului/persoanei care îngrijește pacientul trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Etrasimod nu trebuie utilizat în cazul pacienților cu infarct miocardic, angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată care a necesitat spitalizare sau insuficiență cardiacă clasa III/IV NYHA în ultimele 6 luni sau pacienți cu antecedente sau prezență de bloc atrioventricular (AV), de grad doi tip Mobitz II, sau de grad trei, boală de nod sinusal sau bloc sino-atrial, cu excepția cazului în care pacientul are un stimulator cardiac ("pacemaker") funcțional.
- Pacienților trebuie să li se efectueze ECG la momentul inițial, înainte de administrarea primei doze.
- În cazul pacienților cu anumite afecțiuni cardiace, frecvența cardiacă trebuie monitorizată timp de 4 ore după administrarea primei doze de etrasimod, pentru semne și simptome de bradicardie simptomatică (inclusiv amețelă), incluzând verificarea pulsului și a tensiunii arteriale, la fiecare oră. De asemenea, trebuie efectuată ECG înainte și după 4 ore pentru acești pacienți.
- Pacienții trebuie să își informeze medicul curant dacă tratamentul cu etrasimod este întrerupt temporar timp de 7 sau mai multe zile consecutive, deoarece poate fi necesară o nouă examinare a inimii, înainte de a începe tratamentul din nou.
- Informare pentru a raporta imediat simptome care indică o frecvență cardiacă scăzută (cum ar fi amețelă, vertij, greață sau palpitații) la începerea tratamentului cu etrasimod. Trebuie manifestată prudență în cazul utilizării concomitente a medicamentelor care încetinesc frecvența cardiacă. Pacienții trebuie să spună oricărui medic care îi consultă că sunt tratați cu etrasimod.
- Descriere a semnelor/simptomelor de infecții de care pacientul trebuie să fie conștient, apărute în timpul și după tratament, astfel încât să poată cere îngrijiri de la profesioniștii din domeniul sănătății.
- Descriere a semnelor/simptomelor de afectare gravă a ficatului de care pacientul trebuie să fie conștient, inclusiv greață inexplicabilă, vărsături, durere abdominală, oboseală, anorexie sau icter și/sau urină închisă la culoare.
- Etrasimod nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente.
 - Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 14 zile după oprirea definitivă a tratamentului.
 - Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă un rezultat negativ la testul de sarcină înainte de inițierea tratamentului cu etrasimod. Paciente trebuie să le spună imediat medicilor lor dacă rămân gravide în timp ce iau etrasimod. Testele de sarcină trebuie repetate în mod regulat.
- Descriere a factorilor de risc și a semnelor/simptomelor de edem macular și necesitatea de a solicita asistență medicală dacă apar simptome.
- Informare despre faptul că trebuie să anunțe medicul dacă sunt observate leziuni suspecte pe piele și să își limiteze expunerea la lumina soarelui și lumina ultravioletă (UV), prin purtarea de îmbrăcăminte de protecție și aplicarea regulată a cremelor de protecție solară (cu factor de protecție solară ridicat).
- Descriere a semnelor/simptomelor de SEPR și LMP de care pacientul trebuie să fie conștient, inclusiv dezvoltarea de durere severă de cap, senzație de confuzie sau prezența convulsiilor sau pierdere a vederii.

Cardul specific de consiliere privind sarcina pentru paciente

Cardul specific de consiliere privind sarcina pentru paciente (pentru femeile aflate la vârsta fertilă) trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Etrasimod este contraindicat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente, din cauza potențialului său embriotoxic.

- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă un rezultat negativ la testul de sarcină înainte de inițierea tratamentului, trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 14 zile după oprirea definitivă a tratamentului.
- Testele de sarcină trebuie repetate în mod regulat.
- Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului, administrarea de etrasimod trebuie oprită definitiv imediat și trebuie efectuate examinări ulterioare de monitorizare.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Velsipity 2 mg comprimate filmate
etrasimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține etrasimod arginină, echivalent cu etrasimod 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține tartrazină.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

30 comprimate filmate
28 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Velsipity 2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Velsipity 2 mg comprimate filmate
etrasimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține etrasimod arginină, echivalent cu etrasimod 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține tartrazină.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Velsipity 2 mg comprimate filmate
etrasimod

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo DAPP

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Velsipity 2 mg comprimate filmate etrasimod

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

În plus față de acest prospect, medicul dumneavoastră vă va da un card al pacientului, care conține informații importante privind profilul de siguranță, de care trebuie să fiți conștient. Păstrați la dumneavoastră acest card al pacientului.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Velsipity și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Velsipity
3. Cum să luați Velsipity
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Velsipity
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Velsipity și pentru ce se utilizează

Velsipity conține substanța activă etrasimod, care aparține unui grup de medicamente cunoscute drept modulatori ai receptorului sfingozin 1-fosfat.

Velsipity este utilizat la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste pentru tratamentul colitei ulcerative (CU) active, moderate până la severe. Colita ulcerativă este o boală inflamatorie a intestinului gros. Dacă aveți colită ulcerativă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine sau nu puteți lua aceste medicamente, este posibil să vi se administreze Velsipity pentru a reduce semnele și simptomele bolii.

Substanța activă din Velsipity, etrasimod, împiedică limfocitele (un tip de globule albe din sânge) să se deplaseze din ganglionii limfatici (parte a sistemului imun din corp care conține limfocitele) în sânge. Aceste limfocite sunt implicate în inflamația care este legată de dezvoltarea colitei ulcerative. Prin reducerea numărului de limfocite circulante în sângele care înconjoară intestinul gros, etrasimod ajută la reducerea inflamației intestinale și a simptomelor asociate cu boala.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Velsipity

Nu luați Velsipity

- dacă sunteți alergic la etrasimod sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății v-a spus că aveți un sistem imun extrem de slăbit;
- dacă ați avut un infarct miocardic, angină pectorală instabilă (durere în piept provocată de întreruperi în alimentarea cu sânge a inimii, care apare în repaus sau fără un declanșator evident), accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu (AIT, cunoscut și drept mini-accident vascular) sau anumite tipuri de insuficiență cardiacă severă în ultimele 6 luni;
- dacă aveți anumite tipuri de aritmie (bătăi neregulate sau anormale ale inimii) – medicul dumneavoastră vă va evalua inima înainte de a începe tratamentul;
- dacă aveți o infecție activă severă sau o infecție cronică activă cum este hepatita (inflamația ficatului) sau tuberculoza;
- dacă aveți cancer;
- dacă aveți probleme severe ale ficatului;
- dacă sunteți gravidă sau femeie aflată la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Velsipity, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți o frecvență cardiacă scăzută sau luați ori ați luat recent medicamente care vă scad frecvența cardiacă (cum sunt beta-blocantele sau blocantele canalelor de calciu);
- ați avut vreodată un accident vascular cerebral sau alte afecțiuni legate de vasele de sânge din creier;
- aveți probleme cu ficatul;
- aveți o infecție;
- aveți număr scăzut al limfocitelor (un tip de globule albe din sânge);
- v-ați vaccinat recent sau planificați să vă vaccinați;
- ați avut vreodată probleme de vedere sau alte simptome de acumulare de fluide în partea din spate a ochilor;
- aveți inflamație a ochilor;
- aveți diabet zaharat (care poate provoca probleme ale ochilor);
- aveți tensiune arterială mare;
- aveți boală de plămâni severă, precum fibroză pulmonară (deteriorare a plămânului, cu cicatrizare și îngroșare a țesutului), astm bronșic sau boală pulmonară obstructivă cronică (un tip de boală de plămâni caracterizată prin deteriorarea permanentă a țesutului pulmonar).

Frecvență cardiacă scăzută și ritm cardiac neregulat

Înainte de a începe să luați Velsipity, medicul dumneavoastră vă va verifica inima utilizând o electrocardiogramă (ECG, un test al activității electrice a inimii). Acest lucru este necesar, deoarece Velsipity poate provoca o scădere temporară a frecvenței cardiace și alte tulburări de ritm al bătăilor inimii atunci când se începe tratamentul. Atunci când se întâmplă acest lucru, vă puteți simți amețit sau obosit ori puteți să fiți conștient de bătăile inimii dumneavoastră sau vă poate scădea tensiunea arterială. Dacă aceste efecte sunt severe, spuneți medicului dumneavoastră, deoarece este posibil să aveți nevoie de tratament imediat. Dacă reîncepeți tratamentul după ce l-ați oprit timp de 7 sau mai multe zile consecutive, medicul dumneavoastră vă poate verifica din nou inima folosind o ECG.

Dacă aveți anumite afecțiuni ale inimii, medicul dumneavoastră vă va monitoriza, de asemenea, timp de cel puțin 4 ore după administrarea primei doze. Medicul dumneavoastră vă va cere să rămâneți în spital sau la clinică timp de 4 ore și vă va măsura pulsul și tensiunea arterială la fiecare oră după ce luați prima doză de Velsipity. Trebuie să vi se efectueze o ECG înainte de prima doză de Velsipity și după perioada de monitorizare de 4 ore. Dacă după perioada de 4 ore aveți o frecvență cardiacă foarte

scăzută sau în scădere, ori dacă apar anomalii pe ECG, poate fi necesar să fiți monitorizat pentru o perioadă mai lungă, până când aceste simptome se remit.

Tensiune arterială crescută

Deoarece Velsipity poate determina creșterea tensiunii arteriale, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice regulat tensiunea arterială.

Infecții

Velsipity scade concentrațiile de globule albe din sângele dumneavoastră (în special numărul de limfocite). Globulele albe luptă cu infecția. În timp ce luați Velsipity (și timp de până la aproximativ 2 săptămâni după ce încetați să îl mai luați), există o probabilitate mai mare să faceți infecții și orice infecție pe care o aveți deja se poate agrava. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă dezvoltați orice infecție. În cazul în care credeți că aveți o infecție, aveți febră, simțiți că aveți gripă, aveți zona zoster (herpes zoster) sau aveți o durere însoțită de o rigiditate a gâtului, cu sensibilitate la lumină, greață și erupție trecătoare pe piele și/sau confuzie sau convulsii (crize) (acestea pot fi simptome de meningită și/sau encefalită provocate de o infecție virală sau herpetică), luați legătura imediat cu medicul dumneavoastră, deoarece acestea pot fi grave și pot pune viața în pericol.

Au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) la administrarea unor medicamente similare cu Velsipity. LMP este o infecție virală rară a creierului, care poate duce la dizabilitate severă sau la deces. Simptomele LMP includ tulburări de vedere, slăbiciune progresivă, neîndemânare, pierdere a memoriei sau confuzie. Dacă dezvoltați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va avea în vedere efectuarea de teste suplimentare pentru a evalua această afecțiune și va opri tratamentul cu Velsipity dacă LMP este confirmată.

Edem macular

Velsipity poate provoca o problemă de vedere numită edem macular (umflare a maculei, partea centrală a retinei din spatele ochiului). Riscul de a dezvolta edem macular este mai mare dacă aveți diabet zaharat, uveită (inflamație a uveei, stratul de sub partea albă a globului ocular) sau anumite alte probleme ale ochilor. Dacă aveți oricare dintre aceste afecțiuni, medicul dumneavoastră vă va verifica vederea înainte de a începe să luați Velsipity și, regulat, în timpul tratamentului. Dacă nu aveți aceste afecțiuni, medicul dumneavoastră vă va verifica vederea în interval de 3-4 luni după începerea tratamentului. Spuneți medicului dumneavoastră despre orice modificări ale vederii în timp ce sunteți în tratament cu Velsipity.

Contactați-vă imediat medicul dacă prezentați oricare din următoarele:

- încețoșare sau umbre în centrul câmpului vizual;
- o pată oarbă în centrul câmpului vizual;
- sensibilitate la lumină;
- vedere colorată în mod neobișnuit (nuanțată).

Cancer

Velsipity vă slăbește sistemul imun. Acest lucru crește riscul ca dumneavoastră de dezvoltați cancer, în special cancer de piele. Au fost raportate cancer de piele la administrarea unor medicamente similare cu Velsipity. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice noduli pe piele (de exemplu, nodulii strălucitori sub formă de perlă), pete sau ulceratii deschise care nu se vindecă în interval de câteva săptămâni. Simptomele de cancer de piele pot include excrescențe anormale sau modificări ale țesutului pielii (de exemplu, alunițe neobișnuite), cu o modificare de culoare, formă sau dimensiune în timp. Deoarece există un risc de cancer de piele, trebuie să vă limitați expunerea la lumina soarelui și la lumina UV (ultravioletă), prin purtarea de îmbrăcăminte de protecție și aplicarea regulată de creme de protecție solară (cu factor de protecție solară ridicat).

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR) este o afecțiune în care creierul se umflă. Simptomele SEPR includ durere de cap, modificări ale vederii, reducere a gradului de conștiență,

confuzie și convulsii (crize). Dacă dezvoltați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Vaccinări

Dacă este necesar să vi se administreze un vaccin, cereți mai întâi sfatul medicului dumneavoastră. Vaccinurile pot să nu funcționeze atât de bine pe cât ar trebui în timpul tratamentului dumneavoastră cu Velsipity. Se recomandă să vă asigurați că vaccinările dumneavoastră sunt la zi înainte de a începe tratamentul. Așa-numitele vaccinuri vii pot declanșa infecția pe care se presupune că o previn și de aceea, trebuie să fie administrate cu cel puțin 4 săptămâni înainte să începeți tratamentul sau cu cel puțin 2 săptămâni după ce încetați să luați Velsipity.

Teste ale funcției ficatului

Velsipity vă poate afecta funcția ficatului. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dezvoltați oricare dintre următoarele simptome: îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, urină anormal de închisă la culoare (de culoare maro), durere în partea dreaptă a zonei stomacului (abdomen), oboseală, senzație de foame mai redusă decât de obicei sau greață și vărsături inexplicabile.

Înainte, în timpul și după tratament, medicul dumneavoastră va solicita analize de sânge pentru a vă monitoriza funcția ficatului.

Probleme pulmonare

Velsipity poate avea un efect asupra funcției pulmonare. Pacienții cu probleme severe de plămâni au un risc mai mare de a dezvolta aceste efecte.

Alte tratamente pentru colita ulcerativă

În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va sfătui să întrerupeți alte tratamente pentru colita ulcerativă, cu excepția corticosteroizilor (precum cortizonul) și mesalazinei. Unele medicamente pentru colita ulcerativă pot fi, de asemenea, utilizate pentru alte afecțiuni. Spuneți medicului dumneavoastră despre toate celelalte medicamente pe care le luați. Atunci când faceți trecerea de la tratamentul anterior, din cauza riscului de efecte imunosupresoare cumulative, riscul de infecții poate fi crescut pentru o perioadă. Nu luați alte medicamente imunosupresoare, exceptând situația în care medicul dumneavoastră v-a spus să o faceți.

Femei aflate la vârstă fertilă

Dacă este utilizat în timpul sarcinii, Velsipity poate afecta copilul nenăscut. Înainte de a începe tratamentul cu Velsipity, medicul dumneavoastră vă va explica riscul și vă va cere să faceți un test de sarcină, pentru a se asigura că nu sunteți gravidă. Medicul dumneavoastră vă va da cardul specific de consiliere pentru paciente, care explică de ce nu trebuie să rămâneți gravidă în timp ce luați Velsipity. De asemenea, explică ce trebuie să faceți pentru a evita să rămâneți gravidă în timp ce luați Velsipity. Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 14 zile după oprirea definitivă a tratamentului (vezi „Sarcina, contracepția și alăptarea” la pct. 2).

Dacă oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Velsipity.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 16 ani. Acest lucru este necesar, deoarece Velsipity nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Velsipity împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar, întrucât Velsipity poate afecta modul în care acționează anumite medicamente. De asemenea, anumite medicamente pot afecta modul în care acționează Velsipity.

În special, înainte de a lua Velsipity, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent oricare dintre următoarele medicamente:

- Medicamente pentru a controla frecvența cardiacă și tensiunea arterială (medicamente beta-blocante și blocante ale canalelor de calciu); utilizarea acestor medicamente poate potența efectul Velsipity privind bătăile neregulate ale inimii.
- Medicamente pentru controlul ritmului bătăilor inimii (antiaritmice) sau pentru bătăile inimii.
- Medicamente care vă afectează sistemul imun; utilizarea acestor medicamente împreună cu Velsipity poate slăbi sistemul imun.
- Vaccinuri; dacă trebuie să vi se administreze un vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră. Nu trebuie să luați Velsipity timp de cel puțin 2 săptămâni înainte de o vaccinare. Nu trebuie să luați Velsipity timp de cel puțin 4 săptămâni după administrarea unui vaccin viu.
- Fluconazolul (tratament antifungic) și anumite alte medicamente pot crește concentrațiile de Velsipity din sânge, ceea ce crește riscul de reacții adverse la Velsipity. Se recomandă să nu luați aceste medicamente în timp ce luați și Velsipity și medicul dumneavoastră vă va sfătui în legătură cu acest lucru.
- Rifampicina, enzalutamida și anumite alte medicamente pot scădea concentrațiile de Velsipity din sânge, reducându-i eficacitatea. Se recomandă să nu luați aceste medicamente în timp ce luați Velsipity și medicul dumneavoastră vă va sfătui în legătură cu acest lucru.

Velsipity poate determina creșterea ușoară a concentrațiilor de hormoni eliberați din anumite medicamente contraceptive. Veți fi în continuare protejată de sarcină, dar șansele ca dumneavoastră să aveți reacții adverse la medicamentele contraceptive pot fi mai mari. Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Sarcina, contracepția și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina și contracepția

Nu luați Velsipity în timpul sarcinii, dacă încercați să rămâneți gravidă sau sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă și nu utilizați metode contraceptive eficiente. Dacă Velsipity este utilizat în timpul sarcinii, există un risc de afectare a copilului nenăscut. Dacă sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă, medicul dumneavoastră vă va informa despre acest risc înainte de a începe tratamentul cu Velsipity și vă va solicita să faceți un test de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă. Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timp ce luați Velsipity și timp de cel puțin 14 zile după ce opriți definitiv administrarea acestuia. Întrebați-l pe medicul dumneavoastră despre metode contraceptive sigure.

Medicul dumneavoastră vă va da cardul specific de consiliere pentru pacienți, care vă explică de ce nu trebuie să rămâneți gravidă în timp ce luați Velsipity.

Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați Velsipity, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Cel mai probabil, medicul dumneavoastră va întrerupe tratamentul (vezi „Dacă încetați să luați Velsipity” la pct. 3) și vor fi realizate verificări prenatale pentru monitorizarea sănătății copilului nenăscut.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timp ce luați Velsipity. Acest lucru este necesar pentru a evita riscul de reacții adverse pentru copil, deoarece Velsipity poate trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca Velsipity să aibă o influență asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Este posibil, totuși, să vă simțiți amețit după ce luați Velsipity. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Velsipity conține tartrazină (E102)

Agentul de colorare din Velsipity conține tartrazină (E102), care poate provoca reacții alergice.

Velsipity conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Velsipity

Velsipity va fi inițiat sub supravegherea unui medic care are experiență în tratamentul colitei ulcerative. Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cum se administrează

- Doza recomandată de Velsipity este de un comprimat de 2 mg luat o dată pe zi.
- Luați Velsipity cu alimente în primele 3 zile. După aceasta, puteți lua Velsipity în fiecare zi, cu sau fără alimente.
- Înghițiți comprimatul întreg, cu apă. Nu divizați, zdrobiți sau mestecați comprimatul înainte de a-l înghiți, deoarece se poate modifica cantitatea de medicament care ajunge în corpul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Velsipity decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Velsipity decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital. Luați ambalajul medicamentului și acest prospect cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Velsipity

Dacă uitați să luați o doză de Velsipity, luați următoarea doză la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă.

Dacă încetați să luați Velsipity

Nu încetați să luați Velsipity sau nu vă modificați doza fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă medicul dumneavoastră decide să vă recomande o pauză de tratament, timp de 7 zile consecutive sau mai mult, în primele 3 zile după ce reîncepeți să luați Velsipity medicamentul trebuie luat cu alimente. După aceea, puteți lua Velsipity cu sau fără alimente.

Dacă reluați administrarea de Velsipity după ce ați întrerupt tratamentul timp de 7 zile consecutive sau mai mult, efectul asupra frecvenței cardiace care poate fi observat atunci când se începe tratamentul pentru prima oară poate reapărea și poate fi necesar să fiți monitorizați la spital sau la clinică. Nu reîncepeți tratamentul cu Velsipity după ce l-ați oprit timp de mai mult de 7 zile fără să cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Velsipity va rămâne în corpul dumneavoastră timp de până la 14 zile după ce opriți administrarea lui. Numărul de globule albe din sângele dumneavoastră (numărul de limfocite) poate să rămână scăzut timp de până la aproximativ 2 săptămâni și reacțiile adverse descrise în acest prospect pot să apară în continuare (vezi „Reacții adverse posibile” la pct. 4) în această perioadă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai jos, care ar putea deveni grave:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- bradicardie (bătăi lente ale inimii)
- hipertensiune arterială (tensiune arterială mare)
- infecție a tractului urinar (infecție a părților corpului care colectează și elimină urina)
- infecție a tractului respirator inferior (infecție a căilor respiratorii inferioare sau a plămânilor)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- bloc atrioventricular (un tip de tulburare a ritmului bătăilor inimii)
- edem macular (umflare a maculei, partea centrală a retinei din spatele ochiului)

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului imediat dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- limfopenie (număr scăzut al limfocitelor, un tip de globule albe din sânge)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- hipercolesterolemie (concentrații crescute ale colesterolului în sânge)
- durere de cap
- senzație de amețeală
- concentrații crescute ale enzimelor hepatice la analizele de sânge, care pot fi un semn de probleme cu funcționarea ficatului dumneavoastră
- neutropenie (număr scăzut de neutrofile, un tip de globule albe din sânge)
- tulburări de vedere

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Velsipity

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon, blistere și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice deteriorare sau semne de alterare a integrității ambalajului.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Velsipity

- Substanța activă este etrasimod. Fiecare comprimat filmat conține etrasimod arginină, echivalent cu etrasimod 2 mg.
- Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului

Stearat de magneziu (E470b), manitol (E421), celuloză microcristalină (E460i), amidonglicolat de sodiu (tip A)

Película filmată a comprimatului

Lac de aluminiu preparat din Albastru briliant FCF (E133), lac de aluminiu preparat din indigotină (E132), lac de aluminiu preparat din tartrazină (E102), macrogol 4000 (E1521), alcool polivinilic (E1203), talc (E553b) și dioxid de titan (E171)

Cum arată Velsipity și conținutul ambalajului

Velsipity 2 mg este un comprimat filmat rotund, de culoare verde, cu diametrul de aproximativ 6 mm, marcat cu „ETR” pe o față și cu „2” pe cealaltă față.

Mărimi de ambalaj:

- Flacon cu 30 comprimate filmate
- Blistere cu 28 comprimate filmate
- Blistere cu 98 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricanții

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

Franța

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Irlanda

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

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugalia

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.