

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Velsipity 2 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje etrazimod-arginín zodpovedajúci 2 mg etrazimodu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,0156 mg farbiva tartrazínu (E102).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Zelená, okrúhla, filmom obalená tableta s priemerom približne 6 mm, s označením „ETR“ na jednej strane a „2“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Velsipity je indikovaný pacientom vo veku 16 rokov a starším na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy (*ulcerative colitis*, UC), ktorí neodpovedali dostatočne, prestali odpovedať alebo netolerovali konvenčnú liečbu alebo biologický liek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou ulceróznej kolitídy.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 2 mg etrazimodu jedenkrát denne.

Vynechaná dávka

V prípade vynechania dávky sa predpísaná dávka musí užiť v nasledujúcom plánovanom čase. Nasledujúca dávka sa nesmie zdvojnásobiť.

Prerušenie liečby

Ak sa liečba preruší na 7 alebo viac po sebe nasledujúcich dní, odporúča sa znova začať liečbu tak, že prvé 3 dávky sa budú užívať s jedlom.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

U pacientov vo veku viac ako 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Etrazimod sa má u starších pacientov vo veku viac ako 65 rokov používať s opatnosťou, nakoľko sú k dispozícii iba obmedzené údaje a je potenciál pre zvýšené riziko nežiaducich reakcií v tejto skupine pacientov.

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Etrazimod sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť etrazimodu u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 16 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Vzhľadom na obmedzené údaje u dospievajúcich vo veku 16 rokov a starších sa etrazimod má používať s opatnosťou, najmä keď je ich telesná hmotnosť nižšia ako 40 kg, z dôvodu potenciálneho zvýšenia expozície (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Odporúča sa podávať etrazimod prvé 3 dni s jedlom, aby sa oslabili potenciálne prechodné účinky znižujúce srdcovú frekvenciu, ktoré súvisia so začiatkom liečby (pozri časť 4.4). Etrazimod sa potom môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Tablety sa majú prehĺtať vcelku s vodou a nemajú sa rozdeľovať, rozdrviť alebo žuvať, pretože tieto spôsoby podávania neboli v klinických skúšaní skúšané.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Imunodeficientný stav (pozri časť 4.4).
- Pacienti, ktorí mali za posledných 6 mesiacov infarkt myokardu, nestabilnú angínu pectoris, cievnu mozgovú príhodu, prechodný ischemický atak (*transient ischaemic attack*, TIA), dekompenzované zlyhávanie srdca vyžadujúce hospitalizáciu alebo zlyhávanie srdca III./IV. triedy podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA).
- Pacienti s anamnézou alebo v súčasnosti trpiaci druhým typom atrioventrikulárnej (AV) blokády druhého stupňa, Mobitz II, alebo AV blokádou tretieho stupňa, syndrómom chorého sínusu alebo sinoatriálnou blokádou, pokiaľ nemajú funkčný kardiostimulátor.
- Závažné aktívne infekcie, aktívne chronické infekcie, ako sú hepatitída alebo tuberkulóza (pozri časť 4.4).
- Aktívne malignity.
- Ťažká porucha funkcie pečene.
- Počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bradyarytmia a oneskorenia atrioventrikulárneho prevodu

Začatie liečby etrazimodom

Pred začatím liečby etrazimodom sa musí u každého pacienta urobiť elektrokardiogram (EKG), aby sa vyhodnotil na prítomnosť existujúcich srdcových abnormalít. U pacientov s určitými existujúcimi ochoreniami sa odporúča monitorovanie pri prvej dávke (pozri nižšie). Keď sa opätovne začína liečba po prerušení trvajúcim 7 alebo viac po sebe nasledujúcich dní, môže sa zväžiť opakovanie úvodného EKG a/alebo monitorovanie podľa výsledkov prvého hodnotenia, zmien v charakteristikách pacienta a trvania prerušenia liečby.

Začatie liečby etrazimodom môže viesť k prechodnému zníženiu srdcovej frekvencie a spomaleniam AV prevodu (pozri časti 4.8 a 5.1).

Keď sa liečba etrazimodom začína u pacientov liečených betablokátorom, má sa postupovať s opatnosťou z dôvodu potenciálnych aditívnych účinkov na spomalenie srdcovej frekvencie. Podobne opatrne sa má postupovať, keď sú pacienti liečení blokátormi kalciových kanálov, liekmi predlžujúcimi QT interval, antiarytmikami triedy Ia a triedy III (pozri časť 4.5), pretože súbežné podávanie týchto látok s etrazimodom môže viesť k aditívnym účinkom.

Pred začatím liečby etrazimodom môže byť potrebné dočasné prerušenie liečby betablokátorom v závislosti od pokojovej srdcovej frekvencie pred začatím liečby etrazimodom (pozri aj časť nižšie a časť 4.5). Ak sa prerušenie liečby považuje za potrebné, liečba betablokátorom sa môže znovu začať v závislosti od času dosiahnutia východiskovej srdcovej frekvencie. Liečba betablokátorom sa môže začať u pacientov liečených stabilnými dávkami etrazimodu.

Pred začatím liečby etrazimodom je potrebná konzultácia s kardiológom, aby sa stanovil celkový pomer prínosu a rizika a najvhodnejšia stratégia monitorovania pacientov s nasledujúcimi poruchami:

- signifikantné predĺženie QT intervalu ($QTcF \geq 450$ ms u mužov, ≥ 470 ms u žien),
- arytmie vyžadujúce liečbu antiarytmikami triedy Ia alebo triedy III,
- nestabilné ischemické ochorenie srdca, zástava srdca v anamnéze, cerebrovaskulárne ochorenie (vyskytujúce sa viac ako 6 mesiacov pred začiatkom liečby) alebo nekontrolovaná hypertenzia,
- anamnéza symptomatickej bradykardie, opakujúcej sa kardiogénnej synkopy alebo ťažkého neliečeného spánkového apnoe.

Monitorovanie pri prvej dávke u pacientov s určitými existujúcimi kardiologickými stavmi

Z dôvodu rizika prechodného spomalenia srdcovej frekvencie pri začatí liečby etrazimodom sa po prvej dávke odporúča 4-hodinové monitorovanie prejavov a príznakov symptomatickej bradykardie u pacientov, ktorí majú v pokoji srdcovú frekvenciu < 50 úderov za minútu (pulzov/min), AV blokádu [Mobitz I] druhého stupňa alebo majú v anamnéze infarkt myokardu alebo zlyhávanie srdca (pozri časť 4.3).

Počas tohto 4-hodinového obdobia sa má u pacientov každú hodinu monitorovať pulz a merať krvný tlak. Pred týmto 4-hodinovým obdobím a na jeho konci sa odporúča urobiť EKG.

Ďalšie monitorovanie pacientov sa odporúča, ak na konci 4-hodinového obdobia:

- je srdcová frekvencia < 45 úderov za minútu
- má srdcová frekvencia najnižšiu hodnotu od podania dávky, čo naznačuje, že ešte nemuselo dôjsť k maximálnemu poklesu srdcovej frekvencie,
- EKG poukazuje na nový nástup AV blokády druhého alebo vyššieho stupňa,
- QTc interval je ≥ 500 ms.

V týchto prípadoch sa má začať s vhodným manažmentom a sledovanie má pokračovať až do ustúpenia príznakov/nálezov. Ak je potrebná medikamentózna liečba, monitorovanie musí

pokračovať cez noc a 4-hodinové monitorovacie obdobie sa musí zopakovať po druhej dávke etrazimodu.

Infekcie

Riziko infekcií

Etrazimod spôsobuje priemerné zníženie počtu periférnych krvných lymfocytov v rozsahu od 43 do 55 % východiskovej hodnoty v priebehu 52 týždňov z dôvodu reverzibilnej sekvestrácie lymfocytov v lymfatických tkanivách (pozri časť 5.1). Etrazimod preto môže zvyšovať náchylnosť na infekcie (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby sa musí získať aktuálny úplný krvný obraz vrátane počtu lymfocytov (t. j. v rámci posledných 6 mesiacov alebo po ukončení predchádzajúcej liečby UC).

Odporúča sa aj pravidelné vyhodnocovanie úplného krvného obrazu počas liečby. Ak sa potvrdí absolútny počet lymfocytov $< 0,2 \times 10^9/l$, má sa liečba etrazimodom prerušiť, až do dosiahnutia hodnoty $> 0,5 \times 10^9/l$, keď sa môže zvážiť opakované začatie liečby etrazimodom (pozri časť 4.2).

Začatie liečby etrazimodom sa musí u pacientov s akoukoľvek aktívnou infekciou odložiť, až kým sa infekcia nevyylieči (pozri časť 4.3).

Pacienti musia byť poučení, aby svojmu lekárovi bezodkladne hlásili príznaky infekcie. Počas liečby sa u pacientov s príznakmi infekcie majú využiť účinné diagnostické a terapeutické stratégie.

Ak sa u pacienta vyvinie závažná infekcia, musí sa zvážiť prerušenie liečby etrazimodom.

Keďže reziduálne farmakodynamické účinky, ako je zníženie počtu periférnych lymfocytov, môžu pretrvávať až 2 týždne po ukončení liečby etrazimodom, počas tohto obdobia sa musí pokračovať v dohľade zameranom na infekcie (pozri časť 5.1).

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

PML je oportúnna vírusová infekcia mozgu spôsobená vírusom Johna Cunninghama (JCV), ktorá sa typicky vyskytuje u imunokompromitovaných pacientov a môže viesť k úmrtiu alebo ťažkému postihnutiu. Typické príznaky spojené s PML sú rôznorodé, progredujú v priebehu dní až týždňov a zahŕňajú progresívnu slabosť na jednej strane tela alebo neobratný pohyb končatín, poruchu videnia a zmeny v myslení, pamäti a orientácii vedúce k zmätenosti a zmenám osobnosti.

PML bola hlásená u pacientov so sklerózou multiplex liečených modulátormi receptorov sfingozín-1-fosfátu (S1P) a bola spojená s určitými rizikovými faktormi (napr. imunokompromitovaní pacienti, polyterapia imunosupresívami). Lekári musia byť opatrní, pokiaľ ide o klinické príznaky alebo neobjasnené neurologické nálezy, ktoré môžu naznačovať PML. V prípade podozrenia na PML sa liečba etrazimodom musí pozastaviť, až kým sa PML nevyhlási vhodným diagnostickým hodnotením.

Ak sa PML potvrdí, liečba etrazimodom sa musí ukončiť.

Predchádzajúca a súbežná liečba antineoplastickými, imunomodulačnými alebo nekortikosteroidovými imunosupresívnymi terapiami

V klinických skúšaniach pacienti, ktorí boli liečení etrazimodom, nemali dostávať súbežnú liečbu antineoplastickými, imunomodulačnými ani nekortikosteroidovými imunosupresívnymi liekmi, ktoré sa používajú na liečbu UC. V klinických skúšaniach bolo povolené súbežné používanie kortikosteroidov, avšak dlhodobé údaje o súbežnom používaní etrazimodu a kortikosteroidov sú obmedzené (pozri časť 5.1).

Pri súbežnom podávaní etrazimodu a antineoplastických, imunomodulačných alebo imunosupresívnych (vrátane kortikosteroidov) terapií pacientom sa má postupovať s opatrnosťou z dôvodu rizika aditívnych účinkov na imunitný systém počas takejto liečby (pozri časť 4.5).

Pri prechode na etrazimod z imunosupresívnych terapií sa má zväžiť trvanie účinkov a mechanizmus účinku, aby sa zabránilo nechceným aditívnym účinkom na imunitný systém. Môže byť potrebné aplikovať príslušné obdobie vysadenia liečby.

Očkovania

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o bezpečnosti a účinnosti očkovaní u pacientov užívajúcich etrazimod. Očkovania môžu byť menej účinné, ak sa podávajú počas liečby etrazimodom. Ak sú nutné imunizácie živými oslabenými očkovacími látkami, majú sa podať najmenej 4 týždne pred začatím liečby etrazimodom. Je potrebné vyhýbať sa používaniu živých oslabených očkovacích látok počas liečby etrazimodom a najmenej 2 týždne po liečbe (pozri časť 5.1).

Pred začiatkom liečby etrazimodom sa odporúča, aby pacienti mali aktuálne všetky očkovania v súlade s aktuálnymi odporúčaniami pre očkovanie.

Poškodenie pečene

U pacientov užívajúcich etrazimod môže dôjsť k zvýšeniu hladín aminotransferáz (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby etrazimodom musia byť k dispozícii aktuálne hladiny transamináz a bilirubínu (t. j. v rámci posledných 6 mesiacov).

Ak nie sú prítomné klinické príznaky, hladiny pečeňových transamináz a bilirubínu sa majú monitorovať v 1., 3., 6., 9. a 12. mesiaci liečby a potom pravidelne.

Pacientom, u ktorých sa vyvinuli príznaky naznačujúce dysfunkciu pečene, ako sú nevysvetliteľná nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, únava, anorexia alebo žltacka a/alebo tmavý moč, sa musia skontrolovať pečeňové enzýmy. Liečba etrazimodom sa musí ukončiť, ak sa potvrdí významné poškodenie pečene (napríklad ak alanínaminotransferáza (ALT) prekročí 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN) a celkový bilirubín prekročí 2-násobok ULN).

Obnovenie liečby bude závisieť od toho, či sa nestanoví iná príčina poškodenia pečene, a od prínosu obnovenia liečby etrazimodom pre pacienta s ohľadom na riziká opakovania dysfunkcie pečene. Hoci nie sú k dispozícii žiadne údaje na stanovenie, že pacienti s existujúcim ochorením pečene majú zvýšené riziko elevácie hodnôt pečeňových funkčných testov, keď užívajú etrazimod, u pacientov so významným ochorením pečene v anamnéze sa musí postupovať s opatrnosťou.

Zvýšený krvný tlak

V klinických skúšaní bola hypertenzia častejšie hlásená u pacientov liečených etrazimodom ako u pacientov liečených placebo (pozri časť 4.8). Počas liečby etrazimodom sa musí monitorovať a vhodne manažovať krvný tlak.

Ženy vo fertilnom veku

Na základe štúdií na zvieratách môže etrazimod spôsobovať poškodenie plodu (pozri časti 4.6 a 5.3). Z dôvodu rizika pre plod je etrazimod kontraindikovaný počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.3 a 4.6). Pred začatím liečby musia byť ženy vo fertilnom veku informované o riziku pre plod, musia mať negatívny tehotenský test a musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 14 dní po ukončení liečby (pozri časť 4.6).

Edém makuly

Modulátory receptora S1P vrátane etrazimodu sa spájajú so zvýšeným rizikom edému makuly. Edém makuly s vizuálnymi príznakmi alebo bez nich bol hlásený u 0,3 % pacientov liečených Velsipity.

Pacienti, ktorí majú v anamnéze diabetes mellitus, uveitídu a/alebo základné/súbežné ochorenie sietnice, majú počas liečby etrazimodom zvýšené riziko vzniku edému makuly (pozri časť 4.8). Odporúča sa, aby títo pacienti pred začatím liečby etrazimodom podstúpili oftalmologické vyšetrenie a počas liečby absolvovali kontrolné vyšetrenia.

U pacientov bez vyššie uvedených rizikových faktorov sa oftalmologické vyšetrenie očného pozadia vrátane makuly odporúča do 3 – 4 mesiacov po začiatku liečby etrazimodom (k prípadom hláseným s etrazimodom došlo v rámci tohto časového obdobia) a vždy, keď sa vyskytne zmena videnia počas užívania etrazimodu.

Pacienti, u ktorých sú prítomné príznaky poruchy zraku pri edéme makuly, sa musia vyšetriť, a ak sa edém makuly potvrdí, liečba etrazimodom sa musí ukončiť. Pri rozhodovaní, či sa má po vymiznutí príznakov znovu začať liečba etrazimodom, sa musia brať do úvahy potenciálne prínosy a riziká pre konkrétneho pacienta.

Malignity

U pacientov liečených modulátormi receptora S1P boli hlásené malignity (vrátane kožných malignít). Ak sa spozoruje podozrivá kožná lézia, musí sa bezodkladne vyšetriť.

Vzhľadom na potenciálne riziko kožných malignít musia byť pacienti liečení etrazimodom upozornení, aby sa nevystavovali slnku bez ochrany. Týmto pacientom sa nesmie aplikovať súbežná fototerapia UV-B žiarením ani PUVA-fotochemoterapia.

Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES)

U pacientov užívajúcich modulátory receptora S1P boli hlásené zriedkavé prípady PRES. Ak sa u pacienta liečeného etrazimodom objavia akékoľvek neurologické alebo psychické príznaky/prejavy (napr. kognitívne deficit, behaviorálne zmeny, poruchy kortikálneho videnia alebo akékoľvek iné neurologické kortikálne príznaky/prejavy), akýkoľvek príznak/prejav naznačujúci zvýšenie intrakraniálneho tlaku alebo akcelerované neurologické poruchy, lekár musí bezodkladne naplánovať kompletnú lekársku prehliadku a neurologické vyšetrenie a musí zvážiť vyšetrenie magnetickou rezonanciou. Príznaky PRES sú zvyčajne reverzibilné, ale môžu sa vyvinúť do ischemickej cievnej mozgovej príhody alebo krvácania do mozgu. Oneskorenie ich diagnostikovania a liečby môže viesť k trvalým neurologickým následkom. V prípade podozrenia na PRES sa musí liečba etrazimodom ukončiť.

Interakcia s inými liekmi, polymorfizmus CYP2C9

Etrazimod sa nemá podávať súbežne s liekom alebo kombináciou látok, ktoré sú stredne silnými až silnými inhibítormi dvoch alebo viacerých z nasledujúcich enzýmov CYP (CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4) a to z dôvodu rizika zvýšenej expozície etrazimodu (pozri časť 4.5).

Použitie etrazimodu sa neodporúča v prípade súbežného podávania s liekom alebo kombináciou látok, ktoré sú stredne silnými až silnými induktormi dvoch alebo viacerých z nasledujúcich enzýmov CYP (CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4), a to z dôvodu rizika zníženej expozície etrazimodu (pozri časť 4.5).

Použitie etrazimodu sa neodporúča u pacientov, o ktorých je známe alebo u ktorých je podozrenie, že slabo metabolizujú CYP2C9 (< 5 % populácie), a ktorí užívajú lieky, ktoré sú stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP2C8 a/alebo CYP3A4, z dôvodu rizika zvýšenej expozície etrazimodu (pozri časť 4.5).

Respiračné účinky

U pacientov liečených modulátormi receptora S1P vrátane etrazimodu sa pozorovali zníženia absolútneho úsilného expiračného objemu v prvej sekunde (FEV₁) a úsilnej vitálnej kapacity (FVC). Etrazimod sa má používať s opatrnosťou u pacientov s ťažkým respiračným ochorením (napr. pľúcna fibróza, astma a chronické obštrukčné ochorenie pľúc).

Pomocné látky

Tartrazín

Tento liek obsahuje tartrazín (E102), ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky inhibítorov CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4 na etrazimod

Súbežné podávanie etrazimodu s flukonazolom (stredne silný inhibítor CYP2C9 a CYP3A4) v rovnovážnom stave zvýšilo expozíciu (AUC) etrazimodu o 84 %. Súbežné podávanie etrazimodu s liekom alebo kombináciou látok, ktoré sú stredne silnými až silnými inhibítormi dvoch alebo viacerých z nasledujúcich enzýmov CYP (CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4) (napr. flukonazol), zvyšuje expozíciu etrazimodu a neodporúča sa (pozri časť 4.4).

Účinky induktorov CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4 na etrazimod

Súbežné podávanie etrazimodu s rifampicínom (silný induktor CYP3A4, stredne silný induktor CYP2C8 a CYP2C9) znížilo expozíciu (AUC) etrazimodu o 49 %. Súbežné podávanie etrazimodu s liekom alebo kombináciou látok, ktoré sú stredne silnými až silnými induktormi dvoch alebo viacerých z nasledujúcich enzýmov CYP (CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4) (napr. rifampicín, enzalutamid), znižuje expozíciu etrazimodu a neodporúča sa (pozri časť 4.4).

Účinok polymorfizmu CYP2C9

Z dôvodu potenciálneho zvýšenia expozície etrazimodu sa neodporúča súbežné podávanie etrazimodu u pacientov, o ktorých je známe alebo u ktorých je podozrenie, že slabo metabolizujú CYP2C9 (< 5 % populácie), s liekmi, ktoré sú stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP2C8 a/alebo CYP3A4 (pozri časť 4.4).

Betablokátory a blokátory kalciových kanálov

Začatie liečby betablokátorom pri stabilnej liečbe etrazimodom sa neskúmalo.

Účinok súbežného podávania etrazimodu a blokátora kalciových kanálov sa neskúmal.

Odporúča sa opatrnosť u pacientov užívajúcich lieky, ktoré spomaľujú srdcovú frekvenciu alebo atrioventrikulárny prevod, z dôvodu potenciálnych aditívnych účinkov na spomaľovanie frekvencie srdca (pozri časť 4.4).

Antiarytmiká, lieky predlžujúce QT interval, lieky, ktoré môžu spomaľovať srdcovú frekvenciu

Etrazimod sa neskúmal u pacientov užívajúcich lieky predlžujúce QT interval.

Antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, prokaínamid) a triedy III (napr. amiodarón, sotalol) sa spájajú s prípadmi Torsades de Pointes u pacientov s bradykardiou. Ak sa zvažuje liečba etrazimodom u pacientov liečených antiarytmikami triedy Ia alebo triedy III, je potrebná konzultácia s kardiológom (pozri časť 4.4).

Ak sa zvažuje začatie liečby etrazimodom u pacientov užívajúcich lieky predlžujúce QT interval, musí sa z dôvodu potenciálne aditívnych účinkov na srdcovú frekvenciu liečba konzultovať s kardiológom (pozri časť 4.4).

Antineoplastické, imunomodulačné alebo nekortikosteroidové imunosupresívne terapie

Etrazimod sa neskúmal v kombinácii s antineoplastickými, imunomodulačnými ani nekortikosteroidovými imunosupresívnymi terapiami. Počas súbežného podávania sa musí postupovať opatrne z dôvodu rizika aditívnych účinkov na imunitný systém počas takejto terapie a v týždňoch nasledujúcich po jej podávaní (pozri časť 4.4).

Očkovanie

Očkovania môžu byť menej účinné, ak sú podávané počas liečby etrazimodom alebo do 2 týždňov od ukončenia liečby. Použitie živej oslabenej očkovacej látky sa môže spájať s rizikom infekcie, preto je potrebné vyhnúť sa mu počas liečby etrazimodom a najmenej 2 týždne po ukončení liečby etrazimodom (pozri časť 4.4).

Perorálna antikoncepcia

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike a farmakodynamike perorálnej antikoncepcie obsahujúcej 30 µg etinylestradiolu a 150 µg levonorgestrelu, keď sa podávala súbežne s etrazimodom. Súbežné podávanie etrazimodu s perorálnou antikoncepciou obsahujúcou etinylestradiol a levonorgestrel zvyšuje hodnoty AUC etinylestradiolu a levonorgestrelu o približne 24 % a 32 %, v uvedenom poradí.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Velsipity je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.3). Preto musí byť pred začatím liečby u žien vo fertilnom veku k dispozícii negatívny výsledok tehotenského testu a má sa poskytnúť poradenstvo týkajúce sa závažného rizika pre plod. Vzhľadom na čas potrebný na elimináciu etrazimodu z tela po prerušení liečby môže potenciálne riziko pre plod pretrvávať a ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby etrazimodom a najmenej 14 dní po ukončení liečby (pozri časť 4.4).

Špecifické opatrenia sú zahrnuté aj do kontrolného zoznamu pre zdravotníckych pracovníkov. Tieto opatrenia sa musia zaviesť pred predpísaním etrazimodu pacientkam a počas liečby.

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití etrazimodu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Z klinických skúseností s iným modulátorom receptora sfingozín-1-fosfátu vyplýva 2-násobne vyššie riziko ťažkých vrodených malformácií, keď sa podával počas gravidity, v porovnaní s mierou pozorovanou vo všeobecnej populácii. Na základe skúseností u ľudí môže etrazimod spôsobiť vrodené malformácie, keď sa

podáva počas prvého trimestra gravidity. Obmedzené údaje u ľudí dostupné pre etrazimod tiež naznačujú zvýšené riziko abnormálnych výsledkov gravidity. Z tohto dôvodu je Velsipity kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Liečba etrazimodom sa musí ukončiť najmenej 14 dní pred plánovaným otehotnením (pozri časť 4.4). Ak žena otehotnie počas liečby, liečba etrazimodom sa musí okamžite ukončiť. Má sa poskytnúť lekárske poradenstvo týkajúce sa rizika škodlivých účinkov na plod, ktoré sa spája s liečbou, a majú sa vykonať ďalšie vyšetrenia.

Dojčenie

Nie je známe, či sa etrazimod vylučuje do mlieka u ľudí. Štúdiá na laktujúcich potkanoch naznačila vylučovanie etrazimodu do mlieka (pozri časť 5.3). Nedá sa vylúčiť riziko u novorodencov/dojčiat. Etrazimod sa nesmie používať počas dojčenia.

Fertilita

Vplyv etrazimodu na fertilitu človeka sa nehodnotil. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Etrazimod nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Avšak pacienti, u ktorých dôjde po užívaní etrazimodu k závratom, nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým závraty neustúpia (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú lymfopénia (11 %) a bolesť hlavy (7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované u pacientov liečených etrazimodom sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a skupiny frekvencie. V rámci každej triedy orgánových systémov a každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí s klesajúcou závažnosťou.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy		Infekcia močových ciest ^a , infekcia dolných dýchacích ciest ^b	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfopénia ^c	Neutropénia	
Poruchy metabolizmu a výživy		Hypercholesterolémia ^d	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy, závrat	
Poruchy oka		Porucha zraku	Edém makuly
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Bradykardia ^e	Atrioventrikulárna blokáda ^f

Poruchy ciev		Hypertenzia	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšené pečeňové enzýmy	

^a Infekcia močových ciest zahŕňa infekciu močových ciest a cystitídu.

^b Infekcia dolných dýchacích ciest zahŕňa bronchitídu a pneumóniu.

^c Lymfopénia zahŕňa lymfopéniu, znížený počet lymfocytov a znížené percento lymfocytov.

^d Hypercholesterolémia zahŕňa hypercholesterolémiu a zvýšený cholesterol v krvi.

^e Bradykardia zahŕňa bradykardiu a sínusovú bradykardiu. Pozri „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie.

^f Atrioventrikulárna blokáda zahŕňa atrioventrikulárnu blokádu prvého stupňa alebo druhého stupňa, prvého typu, Mobitz I., pozri „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Bradyarytmia

V skúšaniach ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12 bola bradykardia hlásená ako nežiaduca udalosť (NU) v deň začatia liečby u 1,5 % pacientov liečených etrazimodom. Na 2. deň bola bradykardia hlásená ako NU u 0,4 % pacientov liečených etrazimodom. Bradykardia bola častejšie zaznamenaná pri monitorovaní EKG (pozri časť 5.1).

V skúšaniach ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12 boli v deň začatia liečby hlásené ako NU AV blokády prvého alebo druhého stupňa, Mobitz I, u 0,6 % pacientov liečených etrazimodom. Udalosti AV blokády boli väčšinou prechodné a asymptomatické. Predĺženie PR intervalu bolo častejšie zaznamenané pri monitorovaní EKG (pozri časť 5.1).

Infekcie

V skúšaniach ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12 boli celková miera infekcií a miera závažných infekcií u pacientov liečených etrazimodom porovnateľné s mierami u pacientov, ktorí dostávali placebo (18,8 % oproti 17,7 %, respektíve 0,6 % oproti 1,9 %). Etrazimod zvyšuje riziko infekcií močových ciest a infekcií dolných dýchacích ciest (pozri tabuľku 1).

Znížený počet lymfocytov a neutrofilov v krvi

Etrazimod čiastočne a reverzibilne blokuje schopnosť lymfocytov vystupovať z lymfatických orgánov, pričom znižuje počet lymfocytov v periférnej krvi (pozri časť 5.1). Podiel pacientov liečených etrazimodom v skúšaniach ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12, ktorí mali počet lymfocytov nižší ako $0,2 \times 10^9/l$, bol 3,5 %. Tieto udalosti neviedli k ukončeniu liečby. Etrazimod spôsobil reverzibilné zníženie počtu neutrofilov; podiel pacientov liečených etrazimodom, u ktorých bol počet neutrofilov nižší ako $0,5 \times 10^9/l$, bol 0,2 % v ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12. Tieto udalosti neviedli k ukončeniu liečby.

Zvýšené pečeňové enzýmy

V skúšaniach ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12 došlo k zvýšeniu hladiny ALT na 5-násobok, respektíve 3-násobok ULN alebo vyššie hodnoty u 0,9 % a 4,0 % pacientov liečených etrazimodom, v uvedenom poradí.

Väčšina (75 %) pacientov s hladinou ALT vyššou ako 3-násobok ULN pokračovala v liečbe etrazimodom, pričom hodnoty sa vrátili na menej ako 3-násobok ULN počas liečby.

Celkové percento ukončení liečby z dôvodu zvýšenia pečeňových enzýmov u pacientov liečených etrazimodom bolo 0,4 %.

Zvýšené pečeňové enzýmy zahŕňajú zvýšenú gama-glutamyltransferázu, zvýšenú alanínaminotransferázu, zvýšenú aspartátaminotransferázu, zvýšené pečeňové enzýmy, abnormálnu funkciu pečene, poruchu funkcie pečene, abnormálne výsledky testov funkcie pečene a zvýšené transaminázy (pozri tabuľku 1).

Zvýšený krvný tlak

V skúšaniach ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12 mali pacienti liečení etrazimodom priemerné zvýšenie systolického krvného tlaku približne o 1 až 4 mm Hg a diastolického krvného tlaku približne o 1 až 2 mm Hg. Zvýšenie sa najprv zistilo po 2 týždňoch liečby a zostalo v rámci špecifického priemerného rozsahu zvýšenia krvného tlaku počas celej liečby. Hypertenzia bola hlásená ako nežiaduca reakcia u 2,1 % pacientov liečených etrazimodom. Všetky udalosti boli mierne až stredne závažné.

Edém makuly

V skúšaniach ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12 bol makulárny edém hlásený u 0,4 % pacientov liečených etrazimodom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

U pacientov predávkovaných etrazimodom sa musia monitorovať prejavy a príznaky bradykardie, čo môže zahŕňať monitorovanie cez noc. Musia sa vykonávať pravidelné merania srdcovej frekvencie, krvného tlaku a EKG. K etrazimodu nie je k dispozícii žiaden špecifický protiliek. Zníženie srdcovej frekvencie vyvolané etrazimodom možno zvrátiť parenterálnym atropínom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, modulátory receptora sfingozín-1-fosfátu (S1P), etrazimod, ATC kód: L04AE05

Mechanizmus účinku

Etrazimod je modulátor receptora sfingozín-1-fosfátu (S1P), ktorý sa viaže na receptory S1P 1, 4 a 5 (S1P_{1,4,5}) a na S1P₁ je vyváženým agonistom G-proteínu a beta-arrestínu. Etrazimod vykazuje minimálny účinok na S1P₃ a nevykazuje žiadny účinok na S1P₂. Etrazimod čiastočne a reverzibilne blokuje schopnosť lymfocytov uvoľňovať sa z lymfatických orgánov, pričom znižuje počet lymfocytov v periférnej krvi, čím znižuje počet aktivovaných lymfocytov v tkanive.

Mechanizmus, ktorým etrazimod realizuje terapeutické účinky pri UC nie je známy, ale môže zahŕňať zníženie migrácie lymfocytov do miest zápalu. Etrazimodom indukované zníženie lymfocytov v periférnom obehú má rôzne účinky na subpopulácie leukocytov, pričom k výraznejšiemu zníženiu dochádza v prípade buniek zapojených do získanej imunitnej odpovede, o ktorej je známe, že sa podieľa na patológii UC. Etrazimod má minimálny vplyv na bunky, ktoré sú súčasťou vrodenej imunitnej odpovede, ktorá sa podieľa na imunitnom dohľade.

Farmakodynamické účinky

Srdcová frekvencia a srdcový rytmus

Etrazimod môže po začatí liečby zapríčiniť prechodné spomalenie srdcovej frekvencie a AV prevodu (pozri časti 4.4 a 4.8). V 1. deň u pacientov s UC v skúšaniach ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12 malo 33 % osôb bradykardiu (srdcová frekvencia menej ako 60 úderov za minútu počas prvých 4 hodín) alebo 2,5 % osôb významnú bradykardiu (srdcová frekvencia menej ako 50 úderov za minútu). Po prvej dávke nemal žiadny pacient srdcovú frekvenciu menej ako 40 úderov za minútu. Najvýraznejšie priemerné spomalenie srdcovej frekvencie sa pozorovalo v 2. alebo 3. hodine po

dávke. V 1. deň bola priemerná (SD) zmena v PR intervale od obdobia pred podaním dávky do 4 hodín po podaní dávky etrazimodu 5,5 ms (18,84). Predĺženie PR intervalu > 200 ms bolo zaznamenané na EKG u 5,1 % osôb a predĺženie vyššieho stupňa (> 230 ms) u 1,8 % osôb.

Zníženie počtu lymfocytov a neutrofilov v krvi

V kontrolovaných klinických skúšaniach sa priemerný počet lymfocytov znížil na približne 50 % východiskovej hodnoty po 2 týždňoch (približný priemerný počet lymfocytov v krvi $0,9 \times 10^9/l$), čo je v súlade s mechanizmom účinku. Znížený počet lymfocytov sa počas liečby etrazimodom jedenkrát denne zachoval. V kontrolovaných klinických skúšaniach s etrazimodom sa pozorovalo zníženie počtu neutrofilov, priemerný počet neutrofilov bol počas liečby etrazimodom vo všeobecnosti v normálnom rozmedzí. Znížené počty neutrofilov sa počas liečby etrazimodom udržiavali a boli reverzibilné po ukončení liečby.

Periférne krvné B-lymfocytové [CD19⁺] a T-lymfocytové [CD3⁺], T-pomocné lymfocytové [CD3⁺CD4⁺] a T-cytotoxické lymfocytové [CD3⁺CD8⁺] bunkové podskupiny boli všetky redukované, zatiaľ čo NK-bunky a monocyty redukované neboli. T-pomocné lymfocyty boli citlivejšie na účinky etrazimodu ako T-cytotoxické lymfocyty.

Absolútny počet lymfocytov v periférnej krvi sa vrátil do normálneho rozsahu u 90 % pacientov do 1 až 2 týždňov od ukončenia liečby na základe populačného farmakokinetického/farmakodynamického modelu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť etrazimodu sa vyhodnocovala v 2 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach (ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12) u pacientov vo veku 16 až 80 rokov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou.

Obe skúšania zahŕňali pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali, prestali odpovedať alebo netolerovali jednu alebo viacero z nasledujúcich možností liečby: perorálne aminosalicyláty, kortikosteroidy, tiopuríny, inhibítory Janusovej kinázy (JAK) alebo biologické lieky (napr. blokátor TNF, anti-integrín, anti-IL12/23). Zaradení pacienti mali UC potvrdenú endoskopiou a histopatológiou, pričom rozsah ochorenia bol ≥ 10 cm od análneho okraja konečníka. Pacienti s izolovanou proktitídou boli tiež zaradení do skúšania, ak spĺňali všetky ostatné kritériá na zaradenie.

Zaradení pacienti mali hodnoty modifikovaného Mayo skóre (mMS) 4 až 9 s endoskopickým skóre (ES) ≥ 2 a subskóre rektálneho krvácania (RB) ≥ 1 . Primárne hodnotenie bolo založené na populácii s mMS hodnotou 5 až 9. Pacienti zaradení do týchto dvoch skúšaní mali priemerný vek 40 rokov, pričom 3 (0,4 %) pacienti mali menej ako 18 rokov a 45 (6 %) pacientov malo 65 rokov alebo viac. 57 % bolo mužov, 82 % bolo belochov a 13 % bolo Aziatov.

Pacienti v týchto skúšaniach dostávali nasledujúce súbežné liečby UC: stabilné denné dávky perorálnych aminosalicylátov a/alebo perorálnych kortikosteroidov (≤ 20 mg prednizónu, ≤ 9 mg budezonidu alebo ekvivalentného steroidu). Nebola povolená súbežná liečba imunomodulátormi, biologickými liekmi, rektálnymi 5-ASA ani rektálnymi kortikosteroidmi.

ELEVATE UC 52

ELEVATE UC 52 bolo skúšanie s liečbou počas celého klinického skúšania s celkovo 433 pacientmi, ktorí boli randomizovaní na užívanie etrazimodu 2 mg alebo placeba v pomere 2 : 1 podávaných perorálne jedenkrát denne. Počas celého trvania skúšania pacienti zotrvali na priradenej liečbe.

U zaradených pacientov bol východiskový medián mMS 7, pričom 8 % zaradených pacientov malo izolovanú proktitídu. Celkovo 30 % pacientov malo predchádzajúcu expozíciu biologickému lieku/inhibítorm JAK. Celkovo bolo 14 % pacientov vystavených > 1 biologickému

lieku/inhibítora JAK a 11 % pacientov bolo predtým vystavených anti-integrínom. V úvode 77 % pacientov užívalo perorálne aminosalicyláty a 31 % pacientov užívalo perorálne kortikosteroidy.

Spoločnými primárnymi koncovými ukazovateľmi boli podiel pacientov dosahujúcich klinickú remisiu v 12. týždni a v 52. týždni, pričom klinická remisia bola definovaná ako subskóre frekvencie stolice (SF) s hodnotou 0 (alebo $1 \leq$ 1-bodovým znížením oproti východiskovej hodnote), subskóre RB s hodnotou 0 a $ES \leq 1$ (okrem fragility). Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali podiel pacientov dosahujúcich endoskopické zlepšenie, symptomatickú remisiu, hojenie sliznice, klinickú odpoveď, klinickú remisiu bez kortikosteroidov a pretrvávajúcu klinickú remisiu. Primárna analýza sa uskutočňovala v 12. týždni a 52. týždni u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým aktívnym ochorením definovaným ako mMS s hodnotou 5 až 9 (pozri tabuľku 2).

Zo 433 randomizovaných pacientov 91,7 % dokončilo 12. týždeň v skupine s etrazimodom a 86,1 % pacientov dokončilo 12. týždeň v skupine s placebom. Od 12. týždňa mohli pacienti bez zlepšenia oproti východiskovému stavu alebo pacienti, ktorí splnili kritériá zhoršenia ochorenia, ukončiť účasť na základe rozhodnutia skúšajúceho a mohli pokračovať v nezaslepenom predĺžení skúšania. V tomto skúšaní s liečbou počas celého klinického skúšania 55,7 % pacientov dokončilo 52. týždeň liečby v skupine s etrazimodom a 31,9 % dokončilo 52. týždeň liečby v skupine s placebom.

Signifikantne vyšší podiel pacientov liečených etrazimodom dosiahol klinickú remisiu, endoskopické zlepšenie, symptomatickú remisiu a hojenie sliznice v 12. týždni a 52. týždni, klinickú remisiu bez kortikosteroidov a pretrvávajúcu klinickú remisiu v 52. týždni v porovnaní s pacientami v skupine s placebom (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: Podiel pacientov spĺňajúcich koncové ukazovatele účinnosti v 12. týždni a 52. týždni v skúšaní ELEVATE UC 52

skusami ELEVATE UC 52

	Placebo N = 135		Etrazimod 2 mg N = 274		Rozdiel medzi liečbami (95 % IS) ^a
	n	%	N	%	
Koncové ukazovatele v 12. týždni					
Klinická remisia ^b	10	7 %	74	27 %	20 % (13 %; 27 %) ^l
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítora JAK	9/93	10 %	60/194	31 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítora JAK	1/42	2 %	14/80	18 %	
Endoskopické zlepšenie ^c	19	14 %	96	35 %	21 % (13 %; 29 %) ^l
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítora JAK	17/93	18 %	76/194	39 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítora JAK	2/42	5 %	20/80	25 %	
Symptomatická remisia ^d	29	22 %	126	46 %	25 % (15 %; 34 %) ^l
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítora JAK	22/93	24 %	101/194	52 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítora JAK	7/42	17 %	25/80	31 %	

	Placebo N = 135		Etrazimod 2 mg N = 274		Rozdiel medzi liečbami (95 % IS) ^a
	n	%	N	%	
Hojenie sliznice^e	6	4 %	58	21 %	17 % (11 %; 23 %)^l
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítoru JAK	6/93	7 %	47/194	24 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítoru JAK	0/42	0 %	11/80	14 %	
Klinická odpoveď^f	46	34 %	171	62 %	28 % (19 %; 38 %)^l
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítoru JAK	35/93	38 %	132/194	68 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítoru JAK	11/42	26 %	39/80	49 %	
Koncové ukazovatele v 52. týždni					
Klinická remisia^b	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %; 32 %)^l
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítoru JAK	7/93	8 %	71/194	37 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítoru JAK	2/42	5 %	17/80	21 %	
Endoskopické zlepšenie^c	14	10 %	102	37 %	27 % (19 %; 34 %)^l
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítoru JAK	12/93	13 %	78/194	40 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítoru JAK	2/42	5 %	24/80	30 %	
Symptomatická remisia^d	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %; 34 %)^l
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítoru JAK	19/93	20 %	97/194	50 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítoru JAK	6/42	14 %	22/80	28 %	
Hojenie sliznice^e	11	8 %	73	27 %	18 % (11 %; 25 %)^l
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítoru JAK	10/93	11 %	55/194	28 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítoru JAK	1/42	2 %	18/80	23 %	
Klinická odpoveď^f	31	23 %	132	48 %	25 % (16 %; 34 %)^l
Bez predchádzajúcej expozície biologickému	25/93	27 %	103/194	53 %	

	Placebo N = 135		Etrazimod 2 mg N = 274		Rozdiel medzi liečbami (95 % IS) ^a
	n	%	N	%	
lieku/inhibítora JAK					
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítora JAK	6/42	14 %	29/80	36 %	
Pretrvávajúca klinická remisia^g	3	2 %	49	18 %	16 % (11 %; 21 %)^l
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítora JAK	2/93	2 %	41/194	21 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítora JAK	1/42	2 %	8/80	10 %	
Klinická remisia bez kortikosteroidov^h	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %; 32 %)^l
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítora JAK	7/93	8 %	71/194	37 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítora JAK	2/42	5 %	17/80	21 %	
Klinická remisia bez kortikosteroidov u pacientov liečených kortikosteroidmi v úvodeⁱ	3/40	8 %	27/87	31 %	23 % (10 %; 36 %)^l
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítora JAK	2/26	8 %	22/59	37 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítora JAK	1/14	7 %	5/28	18 %	
Symptomatická remisia bez kortikosteroidov^j	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %; 34 %)^l
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítora JAK	19/93	20 %	97/194	50 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítora JAK	6/42	14 %	22/80	28 %	
Endoskopické zlepšenie bez kortikosteroidov^k	14	10 %	101	37 %	26 % (19 %; 34 %)^l
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítora JAK	12/93	13 %	78/194	40 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítora JAK	2/42	5 %	23/80	29 %	

^a Rozdiel medzi liečbami (upravený z hľadiska stratifikačných faktorov: predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítora JAK, užívanie kortikosteroidov v úvode a mMS skupina v úvode).

^b Klinická remisia bola definovaná ako subskóre SF s hodnotou 0 (alebo $1 \leq$ 1-bodovým znížením oproti východiskovej hodnote), subskóre RB s hodnotou 0 a $ES \leq 1$ (okrem fragility).

^c Endoskopické zlepšenie bolo definované ako $ES \leq 1$ (okrem fragility).

^d Symptomatická remisia bola definovaná ako subskóre SF s hodnotou 0 (alebo $1 \leq$ 1-bodovým znížením oproti východiskovej hodnote) a subskóre RB s hodnotou 0.

^e Hojenie sliznice bolo definované ako $ES \leq 1$ (okrem fragility) s histologickou remisiou (skóre Geboesovho indexu $< 2,0$, čo poukazuje na neprítomnosť neutrofilov v epiteliálnych kryptách alebo lamina propria, žiadne zvýšenie eozinofilov a neprítomnosť deštrukcie krýpt, erózií, ulcerácií alebo granulačného tkaniva).

^f Klinická odpoveď bola definovaná ako ≥ 2 -bodové a $\geq 30\%$ zníženie mMS oproti východiskovej hodnote a ≥ 1 -bodové zníženie subskóre RB oproti východiskovej hodnote alebo absolútne subskóre RB ≤ 1 .

^g Pretrvávajúca klinická remisia bola definovaná ako klinická remisia v 12. týždni aj v 52. týždni.

^h Klinická remisia bez kortikosteroidov bola definovaná ako klinická remisia v 52. týždni bez užívania kortikosteroidov najmenej 12 týždňov tesne predchádzajúcich 52. týždňu.

ⁱ Klinická remisia bez kortikosteroidov u pacientov liečených kortikosteroidmi v úvode bola definovaná ako klinická remisia v 52. týždni bez užívania kortikosteroidov počas najmenej 12 týždňov tesne predchádzajúcich 52. týždňu u pacientov liečených kortikosteroidmi v úvode.

^j Symptomatická remisia bez kortikosteroidov bola definovaná ako subskóre SF s hodnotou 0 (alebo 1 s ≥ 1 -bodovým znížením oproti východiskovej hodnote) a subskóre RB s hodnotou 0 počas najmenej 12 týždňov tesne pred 52. týždňom.

^k Endoskopické zlepšenie bez kortikosteroidov bolo definované ako $ES \leq 1$ (okrem fragility) počas 12 týždňov tesne predchádzajúcich 52. týždňu.

^l $p < 0,001$.

Doplnková analýza mMS 4

Výsledky účinnosti u pacientov s mMS 4 (vrátane $ES \geq 2$ a subskóre RB ≥ 1) boli v súlade s výsledkami primárnej analýzy.

Izolovaná proktitída

Vyšší podiel pacientov s izolovanou proktitídou v úvode liečených etrazimodom dosiahol pri porovnaní s placebom klinickú remisiu v 12. týždni (46 % oproti 29 %) a v 52. týždni (42 % oproti 14 %).

Včasný nástup symptomatického zlepšenia

V 2. týždni (prvá návšteva v rámci skúšania) vyšší podiel pacientov liečených etrazimodom v porovnaní s pacientami v skupine s placebom dosiahol symptomatickú remisiu (16 % oproti 11 %). V 4. týždni vyšší podiel pacientov liečených etrazimodom v porovnaní s pacientami v skupine s placebom dosiahol úplnú symptomatickú remisiu (11 % oproti 4 %) definovanú ako subskóre SF s hodnotou 0 a subskóre RB s hodnotou 0.

Endoskopické a histologické hodnotenie

Normalizácia endoskopického vzhľadu sliznice (endoskopická remisia) bola definovaná ako ES s hodnotou 0. Vyšší podiel pacientov liečených etrazimodom v porovnaní s pacientami v skupine s placebom dosiahol endoskopickú remisiu v 12. týždni (15 % oproti 4 %), 52. týždni (26 % oproti 6 %) a v 12. týždni aj v 52. týždni (11 % oproti 2 %).

Endoskopickú remisiu a Geboesovo histologické skóre $< 2,0$ (poukazujúce na neprítomnosť neutrofilov v kryptách alebo lamina propria, žiadne zvýšenie eozinofilov, neprítomnosť deštrukcie krýpt, erózií, ulcerácií alebo granulačného tkaniva) dosiahol vyšší podiel pacientov liečených etrazimodom ako pacientov v skupine s placebom v 12. týždni (11 % oproti 2 %) a v 52. týždni (18 % oproti 5 %).

Bolesť brucha a nutkanie na stolicu

V 12. týždni vyšší podiel pacientov liečených etrazimodom ako pacientov v skupine s placebom vykazoval neprítomnosť bolesti brucha (27 % oproti 13 %) a neprítomnosť nutkania na stolicu (19 % oproti 7 %). V 52. týždni vyšší podiel pacientov liečených etrazimodom ako pacientov v skupine s placebom vykazoval neprítomnosť bolesti brucha (22 % oproti 7 %) a neprítomnosť nutkania na stolicu (19 % oproti 8 %).

Dotazník o nešpecifickom zápalovom ochorení čriev (Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)

Pacienti liečení etrazimodom mali v porovnaní s pacientami v skupine s placebom výraznejšie zlepšenie v celkovom skóre IBDQ oproti hodnote v úvode. Zmena v celkovom skóre IBDQ v 12. týždni oproti hodnote v úvode bola s etrazimodom 42,8 a s placebom 27,4 a zmena v celkovom skóre IBDQ v 52. týždni oproti hodnote v úvode bola s etrazimodom 55,8 a s placebom 38,1.

ELEVATE UC 12

V skúšaní ELEVATE UC 12 bolo celkovo 354 pacientov randomizovaných na užívanie etrazimodu 2 mg alebo placeba v pomere 2 : 1 podávaných perorálne jedenkrát denne.

V úvode mali zaradení pacienti medián mMS 7, pričom 5,6 % pacientov malo mMS 4 a 67 % malo mMS 5 až 7 (stredne aktívne ochorenie) a 27,4 % malo mMS > 7 (ťažké aktívne ochorenie). 8 % zaradených pacientov malo izolovanú proktitídu. Celkovo 33 % pacientov malo predchádzajúcu expozíciu biologickému lieku/inhibítoru JAK. Celkovo bolo 18 % pacientov vystavených > 1 biologickému lieku/inhibítoru JAK a 12 % pacientov bolo predtým vystavených anti-integrínom. V úvode 83 % pacientov užívalo perorálne aminosalicyláty a 28 % pacientov užívalo perorálne kortikosteroidy.

Z 354 randomizovaných pacientov 89,5 % dokončilo 12. týždeň v skupine s etrazimodom a 88,8 % dokončilo 12. týždeň v skupine s placebom.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov dosahujúcich klinickú remisiu v 12. týždni. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali podiel pacientov dosahujúcich endoskopické zlepšenie, symptomatickú remisiu, hojenie sliznice a klinickú odpoveď v 12. týždni. Primárna analýza sa uskutočňovala v 12. týždni u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým aktívnym ochorením definovaným ako mMS s hodnotou 5 až 9 (pozri tabuľku 3).

Signifikantne vyšší podiel pacientov liečených etrazimodom dosiahol klinickú remisiu, endoskopické zlepšenie, symptomatickú remisiu a hojenie sliznice v 12. týždni v porovnaní s pacientami v skupine s placebom (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3: Podiel pacientov, ktorí dosiahli koncové ukazovatele účinnosti v 12. týždni v skúšaní ELEVATE UC 12

Koncové ukazovatele	Placebo N = 112		Etrazimod 2 mg N = 222		Rozdiel medzi liečbami (95 % IS) ^a
	n	%	N	%	
Klinická remisia^b	17	15 %	55	25 %	10 % (1 %; 18 %)^g
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítoru JAK	12/74	16 %	41/148	28 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítoru JAK	5/38	13 %	14/74	19 %	
Endoskopické zlepšenie^c	21	19 %	68	31 %	12 % (3 %; 21 %)^g
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítoru JAK	14/74	19 %	51/148	35 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítoru JAK	7/38	18 %	17/74	23 %	
Symptomatická remisia^d	33	30 %	104	47 %	17 % (7 %; 28 %)^g
Bez predchádzajúcej expozície biologickému	23/74	31 %	73/148	49 %	

lieku/inhibítora JAK					
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítora JAK	10/38	26 %	31/74	42 %	
Hojenie sliznice^e	10	9 %	36	16 %	7 % (1 %; 14 %)^g
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítora JAK	8/74	11 %	28/148	19 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítora JAK	2/38	5 %	8/74	11 %	
Klinická odpoveď^f	46	41 %	138	62 %	21 % (10 %; 32 %)^h
Bez predchádzajúcej expozície biologickému lieku/inhibítora JAK	32/74	43 %	97/148	66 %	
Predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítora JAK	14/38	37 %	41/74	55 %	

^a Rozdiel medzi liečbami (upravený z hľadiska stratifikačných faktorov: predchádzajúca expozícia biologickému lieku/inhibítora JAK, užívanie kortikosteroidov v úvode a východisková mMS skupina).

^b Klinická remisia bola definovaná ako subskóre SF s hodnotou 0 (alebo 1 s ≥ 1 -bodovým znížením oproti východiskovej hodnote), subskóre RB s hodnotou 0 a ES ≤ 1 (okrem fragility).

^c Endoskopické zlepšenie bolo definované ako ES ≤ 1 (okrem fragility).

^d Symptomatická remisia bola definovaná ako subskóre SF s hodnotou 0 (alebo 1 s ≥ 1 -bodovým znížením oproti východiskovej hodnote) a subskóre RB s hodnotou 0.

^e Hojenie sliznice bolo definované ako ES ≤ 1 (okrem fragility) s histologickou remisiou (skóre Geboesovho indexu $< 2,0$, čo poukazuje na neprítomnosť neutrofilov v epiteliálnych kryptách alebo lamina propria, žiadne zvýšenie eozinofilov a neprítomnosť deštrukcie krypt, erózií, ulcerácií alebo granulačného tkaniva).

^f Klinická odpoveď bola definovaná ako ≥ 2 -bodové a ≥ 30 % zníženie mMS oproti východiskovej hodnote a ≥ 1 -bodové zníženie subskóre RB oproti východiskovej hodnote alebo absolútne subskóre RB ≤ 1 .

^g $p < 0,05$.

^h $p < 0,001$.

Doplňková analýza mMS 4

Výsledky účinnosti u pacientov s mMS 4 (vrátane ES ≥ 2 a subskóre RB ≥ 1) boli v súlade s výsledkami primárnej analýzy.

Izolovaná proktitída

Vyšší podiel pacientov s izolovanou proktitídou vo východiskovom stave liečených etrazimodom dosiahol pri porovnaní s placebom klinickú remisiu v 12. týždni (39 % oproti 8 %).

Skorý nástup symptomatického zlepšenia

V 4. týždni vyšší podiel pacientov liečených etrazimodom v porovnaní s pacientami liečenými placebom dosiahol symptomatickú remisiu (28 % oproti 16 %) a úplnú symptomatickú remisiu (12 % oproti 4 %) definovanú ako subskóre SF s hodnotou 0 a subskóre RB s hodnotou 0.

Endoskopické a histologické hodnotenie

Normalizácia endoskopického vzhľadu sliznice (endoskopická remisia) bola definovaná ako ES s hodnotou 0. Vyšší podiel pacientov liečených etrazimodom dosiahol pri porovnaní s placebom endoskopickú remisiu v 12. týždni (17 % oproti 8 %).

Endoskopickú remisiu a Geboesovo histologické skóre $< 2,0$ (poukazujúce na neprítomnosť neutrofilov v kryptách alebo lamina propria a žiadne zvýšenie eozinofilov, neprítomnosť deštrukcie krypt, erózií, ulcerácií alebo granulačného tkaniva) dosiahol vyšší podiel pacientov liečených etrazimodom ako pacientov v skupine s placebom v 12. týždni (10 % oproti 5 %).

Bolesť brucha a nutkanie na stolicu

V 12. týždni vyšší podiel pacientov liečených etrazimodom ako pacientov v skupine s placebom vykazoval neprítomnosť bolesti brucha (32 % oproti 18 %) a neprítomnosť nutkania na stolicu (21 % oproti 12 %).

Dotazník o nešpecifickom zápalovom ochorení čriev (IBDQ)

Pacienti liečení etrazimodom mali v porovnaní s pacientami v skupine s placebom výraznejšie zlepšenie v celkovom skóre IBDQ oproti východiskovej hodnote. Zmena v celkovom skóre IBDQ v 12. týždni oproti východiskovej hodnote bola s etrazimodom 47,5 a s placebom 30,2.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s etrazimodom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri UC (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednej perorálnej dávke etrazimodu sa hodnoty $C_{\max}$ a AUC zvyšovali približne priamo úmerne dávke v skúšanom rozsahu dávok (0,1 mg až 5 mg). Po opakovanom podávaní sa priemerné hodnoty $C_{\max}$ a AUC zvyšovali o niečo viac ako priamo úmerne dávke od 0,7 mg do 2 mg. Plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave sa dosahujú do 7 dní po dávke 2 mg jedenkrát denne s priemernými hodnotami $C_{\max}$ 113 ng/ml a AUC_{τ} 2 163 h*ng/ml. Odhadovaný akumulčný podiel etrazimodu v rovnovážnom stave je v rozsahu od približne 2-násobku do 3-násobku. Farmakokinetika etrazimodu je podobná u zdravých osôb a u osôb s UC.

Absorpcia

Čas ($T_{\max}$) do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií ($C_{\max}$) po perorálnom podávaní perorálnych liekových foriem etrazimodu s okamžitým uvoľňovaním je približne 4 hodiny (rozsah 2 – 8 hodín). Absorpcia etrazimodu je značná, založená na vysokej permeabilite a pozorovaní relatívne malého množstva intaktného etrazimodu eliminovaného v stolici (11,2 % podanej rádioaktívnej dávky).

Vplyv potravy

Príjem potravy môže viesť k mierne oneskorenej absorpcii (medián $T_{\max}$ predĺžený o 2 hodiny). Potrava nemá vplyv na namerané hodnoty expozície etrazimodu ($C_{\max}$ a AUC), preto sa etrazimod môže podávať bez ohľadu na jedlo.

Distribúcia

Etrazimod sa distribuuje do telesných tkanív s priemerným perorálnym objemom distribúcie (V_z/F) 66 l. Etrazimod sa vo vysokej miere viaže na ľudské plazmatické proteíny (97,9 %), primárne na albumín, a väčšinou sa distribuuje v plazmatickej frakcii plnej krvi v pomere krv ku plazme 0,7.

Biotransformácia

Etrazimod sa významne metabolizuje prostredníctvom CYP2C8 (38 %), CYP2C9 (37 %) a CYP3A4 (22 %) s minimálnym príspevom CYP2C19 a CYP2J2. Hlavným cirkulujúcim komponentom v plazme je nezmenený etrazimod a hlavné metabolity M3 a M6. Etrazimod sa podieľa na väčšine farmakológie S1P (> 90 %). Etrazimod sa významne metabolizuje oxidáciou, dehydrogenáciou a konjugáciou prostredníctvom UGT a sulfotransferáz.

Etrazimod nie je substrátom transportérov P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 ani OCT1/2. Nie je pravdepodobné, že by lieky, ktoré sú inhibítormi týchto transportérov, mali vplyv na farmakokinetiku etrazimodu.

Eliminácia

Po perorálnom podávaní bol zdanlivý perorálny klírens v ustálenom stave (CL/F) približne 1 l/hod. Priemerný polčas účinnej eliminácie v plazme ($t_{1/2}$) etrazimodu je približne 30 hodín.

Vylučovanie

Etrazimod sa primárne eliminuje pečeňou, pričom 82 % celkovej rádioaktívnej dávky sa izolovalo v stolici a 4,89 % v moči. Nezmenený etrazimod sa zistil len v stolici, ale nie v moči.

Účinok etrazimodu na iné lieky

Z *in vitro* štúdií vyplýva, že nie je pravdepodobné, že by odporúčaná dávka 2 mg etrazimodu jedenkrát denne mala akýkoľvek klinicky relevantný potenciál interakcií pre CYP alebo membránové transportéry.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania, pretože hodnoty C_{max} a AUC boli porovnateľné medzi osobami s ťažkou poruchou funkcie obličiek a osobami s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.2). Kohorta s ťažkou poruchou funkcie obličiek zahŕňala 2 osoby s $eGFR \leq 29$ ml/min (nie na hemodialýze) a 6 osôb s ochorením obličiek v konečnom štádiu (*end-stage renal disease*, ESRD), ktoré pred podaním etrazimodu podstúpili hemodialýzu. Vplyv hemodialýzy vykonanej po podaní etrazimodu sa nehodnotil.

Porucha funkcie pečene

Etrazimod je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania (pozri časť 4.2). Celkové parametre AUC etrazimodu sú o 13 %, 29 % a 57 % vyššie u osôb s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene pre skúmanú jednorazovú 2 mg dávku.

Starší ľudia

Populačné farmakokinetické analýzy preukázali, že vek nemá vplyv na farmakokinetiku etrazimodu u pacientov vo veku viac ako 65 rokov ($n = 40$ (3,7 %) pacientov vo veku ≥ 65 rokov). Medzi farmakokinetikou u starších pacientov a farmakokinetikou u mladších pacientov nie je žiadny významný rozdiel.

Telesná hmotnosť

Rozdiely v telesnej hmotnosti nemenia systémovú expozíciu 2 mg etrazimodu v klinicky významnom rozsahu u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg. U pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg sa predpokladá približne 1,5-násobné zvýšenie expozície (pozri časť 4.2).

Pohlavie, rasa a etnikum

Populačná farmakokinetická analýza preukázala, že pohlavie, rasa ani etnikum nemajú žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku etrazimodu.

Pediatrická populácia

Populačná farmakokinetická analýza predikovala podobné expozície etrazimodu u dospelých a starších dospievajúcich (vo veku 16 až < 18 rokov) pacientov s UC.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o podávaní etrazimodu pediatrickým alebo dospelým pacientom vo veku menej ako 16 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje neodhaľujú žiadne osobitné riziko etrazimodu u ľudí s nasledujúcou výnimkou: zmeny artérií ľavej srdcovej komory (hypertrofia/hyperplázia tunica media) sa pozorovali v 3-mesačných a 9-mesačných štúdiách toxicity na psoch po opakovanom podávaní pri expozíciách $\geq$ 24-násobku odporúčanej dávky u ľudí (*recommended human dose*, RHD) na základe AUC. Relevantnosť tohto nálezu pre ľudí nie je jasná. Okrem toho sa expozícia najrozšírenejším ľudským metabolitom (M3 a M6) skúmala len na potkanoch. Význam pre ľudí je nejasný.

Fertilita a reprodukčná toxicita

Etrazimod nemal vplyv na samčiu a samičiu fertilitu u potkanov až do najvyššej testovanej dávky, ktorá predstavuje približne 467-násobok expozičného rozpätia na základe systémových expozícií u ľudí pri RHD u samcov a 21-násobok u samíc.

Podávanie etrazimodu jedenkrát denne gravidným potkanom a králikom počas organogenézy viedlo k postimplantačnej strate so zodpovedajúcim znížením počtu životaschopných plodov a externým, viscerálnym a/alebo skeletálnym malformáciám a odchýlkam plodu za neprítomnosti toxicity u matky. Malformácie sa pozorovali pri najnižšej dávke testovanej na potkanoch s maternálnou plazmatickou hodnotou AUC zodpovedajúcou približne 5-násobku tejto hodnoty u ľudí pri RHD. Expozícia bola pri dávke bez nežiaducich účinkov (2 mg/kg/deň) u králikov približne 0,8-násobkom tejto hodnoty u ľudí pri RHD 2 mg/deň.

Po perorálnom podávaní etrazimodu jedenkrát denne počas gravidity a laktácie u potkanov sa u mláďat F1 pozorovalo zníženie priemernej hmotnosti mláďat, nižšia životaschopnosť mláďat a znížená fertilita a reprodukčná výkonnosť (zníženie implantácií a zvýšenie predimplantačných strát). Plazmatická expozícia (AUC) u samíc pri najnižšej testovanej dávke bola ekvivalentná (1,1-násobok) tejto hodnote u ľudí pri RHD. Etrazimod sa zistil v plazme mláďat F1, z čoho vyplýva expozícia prostredníctvom mlieka laktujúcich samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

stearát horečnatý (E470b)
manitol (E421)
mikrokryštalická celulóza (E460i)
karboxymetyľškrob A, sodná soľ

Obal tablety

brilantná modrá FCF, hliníkový lak (E133)
indigokarmín, hliníkový lak (E132)
tartrazín, hliníkový lak (E102)
makrogol 4000 (E1521)
polyvinylalkohol (E1203)
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) uzavretá polypropylénovým uzáverom s vysúšadlom integrovaným priamo v uzávere. Veľkosť balenia 30 filmom obalených tabliet.

Hliníkový blistrový strip laminovaný do orientovaného polyamínového (oPA) filmu s integrovanou vrstvou vysúšadla (HDPE/LDPE) s hliníkovou/LDPE zadnou stranou. Veľkosť balenia 28 alebo 98 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. februára 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením etrazimodu na trh v každom členskom štáte musí príslušný vnútroštátny orgán držiteľovi rozhodnutia o registrácii schváliť obsah a formu edukačného programu vrátane komunikačných médií, distribučných ciest a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Hlavným cieľom edukačného programu je zvýšiť povedomie o dôležitých identifikovaných a potenciálnych rizikách lieku, najmä pokiaľ ide o edém makuly, symptomatickú bradykardiu (vrátane porúch prevodu), závažné oportúnne infekcie, malignitu, embryofetálnu toxicitu, ťažké poškodenie pečene a neurologické udalosti PRES alebo krče.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je etrazimod uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať etrazimod, mali prístup k nasledujúcemu edukačnému balíku alebo aby im bol poskytnutý:

- Kontrolný zoznam zdravotníckeho pracovníka
- Príručka pre pacienta/opatrovateľa
- Karta pacientky upozorňujúca na riziká súvisiace s tehotenstvom

Kontrolný zoznam zdravotníckeho pracovníka

Kontrolný zoznam zdravotníckeho pracovníka má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

Pred prvou dávkou

Zoznam testov a kontrol, ktoré sa musia vykonať pred začiatkom liečby etrazimodom:

- U všetkých pacientov sa má získať elektrokardiogram (EKG), aby sa vyhodnotili už existujúce srdcové poruchy.
- Etrazimod sa nemá používať u pacientov:
 - u ktorých za posledných 6 mesiacov došlo k infarktu myokardu, nestabilnej angíne pectoris, cievnej mozgovej príhode, prechodnému ischemickému ataku (*transient ischaemic attack*, TIA), dekompenzovanému zlyhávaniu srdca vyžadujúcemu hospitalizáciu alebo zlyhávaniu srdca triedy III./IV. podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA).
 - s predchádzajúcou alebo prítomnou atrioventrikulárnou (AV) blokádou druhého stupňa, typu Mobitz II alebo AV blokádou tretieho stupňa, syndrómom chorého sínusu alebo sinoatriálnou blokádou, pokiaľ pacient nemá funkčný kardiostimulátor.
- Konzultácia s kardiológom sa má uskutočniť u pacientov, ktorí majú symptomatickú bradykardiu a iné už existujúce srdcové poruchy, aby sa stanovil celkový pomer prínosu a rizika a najvhodnejšia stratégia sledovania.
- Po začatí liečby etrazimodom sa u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že znižujú srdcovú frekvenciu, má postupovať s opatrnosťou.
- Etrazimod sa nemá používať u pacientov s akoukoľvek aktívnou infekciou alebo očkovaniami živými oslabenými očkovacími látkami počas uplynulých 4 týždňov.
- Má byť k dispozícii aktuálny úplný krvný obraz vrátane počtu lymfocytov.
 - Etrazimod sa nemá používať u pacientov s absolútnym počtom lymfocytov $< 0,2 \times 10^9/l$.
- K dispozícii majú byť aktuálne hladiny transaminázy a bilirubínu.
 - Etrazimod sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.
- U žien vo fertilnom veku musí byť negatívny výsledok tehotenského testu a pacientkam sa musí poskytnúť poradenstvo týkajúce sa rizika pre plod. Všetkým pacientkam vo fertilnom veku sa poskytne karta pacientky upozorňujúca na riziká súvisiace s tehotenstvom.
 - Etrazimod sa nesmie používať počas gravidity ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.
- Odporúča sa, aby pacienti, ktorí majú v anamnéze diabetes mellitus, uveitídu a/alebo základné/súbežné ochorenie sietnice, u ktorých je zvýšené riziko vzniku edému makuly, pred začatím liečby podstúpili oftalmologické vyšetrenie.
 - Pacienti s edémom makuly nemajú užívať etrazimod.

Činnosti monitorovania počas liečby a po liečbe

- U pacientov, ktorí majú v pokoji srdcovú frekvenciu < 50 úderov za minútu, AV blokádu druhého stupňa [Mobitz I] alebo majú v anamnéze infarkt myokardu alebo zlyhávajú srdca, sa odporúča sledovanie po prvej dávke:
 - 4-hodinové monitorovanie prejavov a príznakov symptomatickej bradykardie (vrátane závratov) a každú hodinu monitorovanie pulzu a meranie krvného tlaku. Pred týmto 4-hodinovým obdobím a na jeho konci sa odporúča EKG.
- Ďalšie monitorovanie pacientov sa odporúča, ak na konci 4-hodinového obdobia:
 - je srdcová frekvencia < 45 úderov za minútu.
 - má srdcová frekvencia najnižšiu hodnotu od podania dávky, čo naznačuje, že ešte nemuselo dôjsť k maximálnemu spomaleniu srdcovej frekvencie.
 - EKG poukazuje na nový nástup AV blokády druhého alebo vyššieho stupňa.
 - QTc interval je ≥ 500 ms.
- Odporúča sa pravidelne počas liečby merať krvný tlak.
- Pri prerušení liečby trvajúcim 7 alebo viac po sebe nasledujúcich dní sa má pri opätovnom začatí liečby zväziť opakované východiskové EKG vyšetrenie a/alebo sledovanie v závislosti od výsledkov pri prvotnom zhodnotení, zmien v zdravotnom stave pacienta a trvania prerušenia liečby.
- Odporúča sa pravidelne počas liečby vyhodnocovať úplný krvný obraz.
- Prerušenie liečby, ak sa u pacienta vyvinie závažná infekcia.
- Lekári majú byť opatrní, pokiaľ ide o klinické príznaky alebo neobjasnené neurologické nálezy, ktoré môžu naznačovať PML. V prípade podozrenia na PML sa má liečba etrazimodom pozastaviť, až kým sa PML nevytlúči vhodným diagnostickým hodnotením.
- Pri súbežnom podávaní etrazimodu a antineoplastických, imunomodulačných alebo imunosupresívnych (vrátane kortikosteroidov) terapií pacientom sa má postupovať s opatrnosťou z dôvodu rizika aditívnych účinkov na imunitný systém počas takejto liečby.
- Je potrebné vyhýbať sa použitiu živej oslabenej očkovacej látky najmenej 2 týždne po ukončení liečby etrazimodom.
- Pečeňové enzýmy sa majú monitorovať v 1., 3., 6., 9. a 12. mesiaci liečby a následne periodicky. Liečba etrazimodom sa má ukončiť, ak sa potvrdí významné poškodenie funkcie pečene.
- Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby a najmenej 14 dní po ukončení liečby etrazimodom. Tehotenské testy sa majú pravidelne opakovať. Ak žena otehotnie počas liečby, liečba etrazimodom sa musí okamžite ukončiť.
- Pacienti, ktorí majú v anamnéze diabetes mellitus, uveitídu a/alebo základné/súbežné ochorenie sietnice, majú **pravidelne** absolvovať oftalmologické vyšetrenie. Oftalmologické vyšetrenie majú absolvovať pacienti, u ktorých sa vyskytne zmena zraku.
- U pacientov bez rizikových faktorov pre vznik edému makuly (ako sú diabetes mellitus, uveitída a/alebo ochorenie sietnice v anamnéze) sa oftalmologické vyšetrenie očného pozadia vrátane makuly odporúča do 3 – 4 mesiacov po začiatku liečby etrazimodom (k prípadom hláseným s etrazimodom došlo v rámci tohto časového obdobia) a kedykoľvek počas liečby, keď sa vyskytne zmena videnia.
- Pacienti majú byť upozornení, aby sa nevystavovali slnečnému žiareniu bez ochrany, čím predchádzajú rozvoju kožných malignít. Pacienti nemajú absolvovať súbežnú fototerapiu UV-B žiarením ani PUVA-fotochemoterapiu.
- Pacienti majú byť poučení o príznakoch PRES. Má sa urobiť kompletná lekárska prehliadka a neurologické vyšetrenie a zväziť vyšetrenie MR u pacientov, u ktorých sa vyvinú neočakávané neurologické alebo psychické príznaky/prejavy alebo akékoľvek príznaky naznačujúce zvýšenie intrakraniálneho tlaku alebo akcelerovaný neurologický úpadok. V prípade podozrenia na PRES sa má liečba etrazimodom ukončiť.

Príručka pre pacienta/opatrovateľa

Príručka pre pacienta/opatrovateľa má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Etrazimod sa nemá používať u pacientov s infarktom myokardu, nestabilnou angínou pectoris, cievnu mozgovou príhodou, TIA, dekompenzovaným srdcovým zlyhávaním vyžadujúcim hospitalizáciu alebo srdcovým zlyhávaním triedy III./IV. podľa NYHA za posledných 6 mesiacov, alebo u pacientov s anamnézou alebo v súčasnosti trpiacich druhým typom AV blokády druhého stupňa, Mobitz II, alebo AV blokádou tretieho stupňa, syndrómom chorého sínusu alebo sinoatriálnou blokádou, pokiaľ nemajú funkčný kardiostimulátor.
- Pred podaním prvej dávky majú pacienti absolvovať základné EKG.
- U pacientov s určitými ochoreniami srdca sa má 4 hodiny po prvej dávke etrazimodu sledovať srdcová frekvencia kvôli prejavom a príznakom symptomatickej bradykardie (vrátane závratov), vrátane hodinových kontrol pulzu a krvného tlaku. U týchto pacientov sa má tiež urobiť EKG pred a po 4 hodinách.
- Pacienti majú informovať svojho predpisujúceho lekára, ak sa liečba etrazimodom preruší na 7 alebo viac po sebe nasledujúcich dní, pretože pred opätovným začatím liečby môže byť potrebné nové vyšetrenie srdca.
- Informácie, že po začatí liečby etrazimodom treba okamžite hlásiť príznaky, ktoré naznačujú nízku srdcovú frekvenciu (ako sú závraty, vertigo, nevoľnosť alebo palpitácie). Pri súbežnom užívaní liekov, ktoré znižujú krvný tlak, sa má postupovať s opatnosťou. Pacienti majú oznámiť každému lekárovi, ktorý sa podieľa na ich zdravotnej starostlivosti, že sú liečení etrazimodom.
- Opis prejavov/príznakov infekcií počas liečby a po liečbe, o ktorých musí pacient vedieť, aby mohol vyhľadať zdravotnú starostlivosť.
- Opis prejavov/príznakov ťažkého poškodenia pečene, o ktorých musí pacient vedieť, vrátane neobjasnenej nevoľnosti, vracania, bolesti brucha, únavy, anorexie alebo žltacky a/alebo tmavého moču.
- Etrazimod sa nesmie používať počas gravidity ani u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.
 - Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby etrazimodom a najmenej 14 dní po ukončení liečby.
 - Ženy v plodnom veku musia mať pred začiatkom liečby etrazimodom negatívny výsledok tehotenského testu. Ak pacientky otehotnejú počas užívania etrazimodu, musia to bezodkladne povedať svojim lekárom. Tehotenské testy sa majú pravidelne opakovať.
- Opis rizikových faktorov a prejavov/príznakov edému makuly a potreby vyhľadať lekársku starostlivosť, ak sa rozvinú príznaky.
- Informovanie, aby upozornili svojho lekára, ak spozorujú podozrivé výrastky na koži, a aby obmedzili vystavovanie sa slnečnému žiareniu a UV (ultrafialovému) žiareniu nosením ochranného odevu a nanášaním opaľovacieho krému (s vysokým ochranným slnečným faktorom).
- Opis prejavov/príznakov PRES a PML, o ktorých pacient potrebuje vedieť, vrátane rozvoja silnej bolesti hlavy, pocitu zmätenosti alebo záchvatov a straty videnia.

Karta pacientky upozorňujúca na riziká súvisiace s tehotenstvom

Karta pacientky upozorňujúca na riziká súvisiace s tehotenstvom (pre ženy v plodnom veku) má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Etrazimod je kontraindikovaný počas tehotenstva a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, z dôvodu jeho embryotoxického potenciálu.
- Ženy v plodnom veku musia mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 14 dní po ukončení liečby.
- Tehotenské testy sa majú pravidelne opakovať.
- Ak žena otehotnie počas liečby, liečba etrazimodom sa musí okamžite ukončiť a majú sa vykonať ďalšie vyšetrenia.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Velsipity 2 mg filmom obalené tablety
etrazimod

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje etrazimod-arginín zodpovedajúci 2 mg etrazimodu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tartrazín.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

28 filmom obalených tabliet

98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Velsipity 2 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FIAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

Velsipity 2 mg filmom obalené tablety
etrazimod

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje etrazimod-arginín zodpovedajúci 2 mg etrazimodu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tartrazín.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Velsipity 2 mg filmom obalené tablety
etrazimod

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Logo držiteľa rozhodnutia o registrácii

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Velsipity 2 mg filmom obalené tablety etrazimod

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

Okrem tejto písomnej informácie vám lekár dá kartu pacientky, ktorá obsahuje dôležité bezpečnostné informácie, o ktorých musíte vedieť. Túto kartu pacientky noste pri sebe.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Velsipity a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Velsipity
3. Ako užívať Velsipity
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Velsipity
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Velsipity a na čo sa používa

Velsipity obsahuje liečivo etrazimod, ktoré patrí do skupiny liekov známych ako modulatory receptora sfingozín-1-fosfátu.

Velsipity sa používa u dospelých a dospievajúcich vo veku 16 rokov a starších na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy. Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva. Ak máte ulceróznú kolitídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak neodpovedáte dostatočne dobre na tieto lieky alebo ak ich nemôžete užívať, môžete dostávať Velsipity na zníženie prejavov a príznakov ochorenia.

Liečivom vo Velsipity je etrazimod, ktorý bráni lymfocytom (typ bielej krvinky) prechádzať z lymfatických uzlín (časť imunitného systému tela, ktorá obsahuje lymfocyty) do krvi. Tieto lymfocyty sa podieľajú na zápale, ktorý sa spája s vývojom ulceróznej kolitídy. Znižovaním počtu lymfocytov cirkulujúcich v krvi v okolí hrubého čreva etrazimod pomáha znižovať zápal čreva a príznaky spájajúce sa s ochorením.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Velsipity

Neužívajte Velsipity

- ak ste alergický na etrazimod alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak vám zdravotnícky pracovník povedal, že máte veľmi oslabený imunitný systém;

- ak ste mali srdcový infarkt, nestabilnú angínu pectoris (bolesť na hrudi spôsobená prerušeniami krvného zásobenia srdca, ku ktorej môže dochádzať v pokoji alebo bez zjavného dôvodu), cievnu mozgovú príhodu, prechodný ischemický atak (známy aj ako malá cievna mozgová príhoda) alebo určité typy ťažkého zlyhávania srdca v predchádzajúcich 6 mesiacoch;
- ak máte určité typy arytmie (nepravidelnej alebo neobvyklej srdcovej frekvencie) – váš lekár vám pred začiatkom liečby skontroluje srdce;
- ak máte závažnú aktívnu infekciu alebo aktívnu chronickú infekciu, ako sú hepatitída (zápal pečene) alebo tuberkulóza;
- ak máte nádorové ochorenie;
- ak máte závažné problémy s pečeňou;
- ak ste tehotná alebo ak ste žena v plodnom veku, ktorá nepoužíva účinnú antikoncepciu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Velsipity, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- máte pomalú srdcovú frekvenciu, užívate alebo ste nedávno užívali lieky, ktoré spomaľujú srdcovú frekvenciu (ako napríklad betablokátory alebo blokátory kalciových kanálov);
- ste niekedy mali cievnu mozgovú príhodu alebo iné ochorenia súvisiace s krvnými cievami v mozgu;
- máte problémy s pečeňou;
- máte infekciu;
- máte nízku hladinu lymfocytov (typ bielej krvinky);
- ste nedávno boli alebo plánujete byť očkovaní;
- ste niekedy mali problémy so zrakom alebo iné príznaky hromadenia tekutiny v zadnej časti oka;
- máte zápal oka;
- máte cukrovku (ktorá môže spôsobovať problémy s očami);
- máte vysoký krvný tlak;
- máte ťažké ochorenie pľúc, ako je pľúcna fibróza (poškodenie pľúc, pri ktorom dochádza k zjazveniu a hrubnutiu tkaniva), astmu alebo chronické obštrukčné ochorenie pľúc (typ ochorenia pľúc, ktorý sa vyznačuje trvalým poškodením pľúcneho tkaniva).

Spomalenie srdcovej frekvencie a nepravidelná srdcová frekvencia

Predtým, ako začnete užívať Velsipity, vám lekár skontroluje srdce pomocou elektrokardiogramu (EKG, test elektrickej aktivity srdca). Dôvodom je, že Velsipity môže spôsobovať dočasné spomalenie srdcovej frekvencie a iné poruchy srdcového rytmu na začiatku liečby. Keď k tomu dôjde, môžete pociťovať závraty, únavu, budete si uvedomovať, ako vám bije srdce alebo vám môže klesnúť krvný tlak. Ak sú tieto účinky závažné, povedzte to svojmu lekárovi, pretože môžete potrebovať okamžitú liečbu. V prípade, že budete opätovne začínať liečbu potom, ako ste ju prerušili na 7 alebo viac po sebe nasledujúcich dní, môže váš lekár znovu skontrolovať vaše srdce pomocou EKG.

Ak máte určité ochorenia srdca, váš lekár vás bude tiež sledovať aspoň počas prvých 4 hodín po vašej prvej dávke. váš lekár vás po užití prvej dávky Velsipity požiada, aby ste ostali v nemocnici alebo ambulancii 4 hodiny a bude vám každú hodinu merať tep a krvný tlak. Vyšetrenie EKG vám má urobiť pred prvou dávkou Velsipity a po 4-hodinovom období sledovania. Ak budete mať po tomto 4-hodinovom období veľmi pomalú alebo zníženú srdcovú frekvenciu, alebo ak bude EKG vykazovať abnormality, môže byť potrebné sledovať vás dlhšie obdobie, kým sa stav nevyrieši.

Vysoký krvný tlak

Keďže Velsipity môže zvyšovať váš krvný tlak, váš lekár ho môže chcieť pravidelne kontrolovať.

Infekcie

Velsipity znižuje hladiny bielych krviniek vo vašej krvi (najmä počet lymfocytov). Biele krvinky bojujú proti infekcii. Počas užívania Velsipity (a až do približne 2 týždňov po tom, ako ho prestanete užívať) môžete ľahšie dostať infekciu a infekcia, ktorú už máte, sa môže zhoršiť. Ak sa u vás objaví infekcia, povedzte to svojmu lekárovi. Ak si myslíte, že máte infekciu, horúčku, cítite sa, ako by ste mali chrípku, máte pásový opar alebo vás bolí hlava a zároveň máte stuhnutý krk, citlivosť na svetlo,

nevoľnosť, vyrážku a/alebo ste zmätený, alebo máte záchvaty (kŕče) (môžu to byť príznaky meningitídy a/alebo encefalitídy spôsobené hubovou alebo herpesovou vírusovou infekciou), okamžite kontaktujte svojho lekára, pretože to môže byť závažné a život ohrozujúce.

Pri liekoch podobných Velsipity boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML). PML je zriedkavá vírusová mozgová infekcia, ktorá môže viesť k ťažkému postihnutiu alebo k úmrtiu. Príznaky PML zahŕňajú poruchu videnia, zhoršujúcu sa slabosť, nemotornosť, stratu pamäti alebo zmätenosť. Ak sa u vás vyvinie ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Váš lekár zváži vykonanie ďalších testov, aby vyhodnotil tento stav a ak sa PML potvrdí, ukončí vašu liečbu liekom Velsipity.

Edém makuly

Velsipity môže spôsobovať problém so zrakom, ktorý sa nazýva edém makuly (opuch makuly, strednej časti sietnice v zadnej časti oka). Riziko vzniku edému makuly je vyššie, ak máte cukrovku, uveitídu (zápal uvey, vrstvy pod očným bielkom) alebo niektoré iné očné problémy. Ak máte ktorýkoľvek z týchto stavov, váš lekár vám skontroluje zrak predtým, ako začnete užívať Velsipity, a potom ho bude počas liečby pravidelne kontrolovať. Ak nemáte tieto stavy, váš lekár vám skontroluje zrak v priebehu 3 – 4 mesiacov po začiatku liečby. Povedzte svojmu lekárovi o akýchkoľvek zmenách videnia počas užívania Velsipity.

Okamžite zavolajte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- rozmazaný alebo zatienený stred zorného poľa;
- slepá škvrna v strede zorného poľa;
- citlivosť na svetlo;
- nezvyčajne sfarbené (tónované) videnie.

Nádorové ochorenie

Velsipity oslabuje váš imunitný systém. Tým sa zvyšuje riziko vývoja nádorového ochorenia, najmä nádorových ochorení kože. Pri liekoch podobných Velsipity boli hlásené prípady nádorového ochorenia kože. Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek uzlíky na koži (napr. lesklé perlovité uzlíky), škvrny alebo otvorené rany, ktoré sa nehoja v priebehu týždňov. Príznaky nádorového ochorenia kože môžu zahŕňať nezvyčajný rast alebo zmeny kožného tkaniva (napr. nezvyčajné materské znamienka), ktorých farba, tvar alebo veľkosť sa časom menia. Vzhľadom na riziko nádorového ochorenia kože musíte obmedziť vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV (ultrafialovému) svetlu tak, že budete nosiť ochranný odev a pravidelne sa natierať krémom na opaľovanie (s vysokým ochranným slnečným faktorom).

Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES)

Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES) je stav, pri ktorom dochádza k opuchu mozgu. Medzi príznaky PRES patrí bolesť hlavy, zmeny videnia, znížené vedomie, zmätenosť a záchvaty (kŕče). Ak sa u vás objaví niektorý z týchto príznakov, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Očkovania

Ak potrebujete očkovanie, najprv sa poraďte so svojím lekárom. Počas liečby liekom Velsipity nemusia očkovacie látky fungovať tak, ako by mali. Odporúča sa, aby ste si pred začiatkom liečby overili, či máte aktualizované všetky očkovania. Takzvané živé očkovacie látky môžu vyvolať infekciu, ktorej majú predchádzať, a preto majú byť podané najmenej 4 týždne pred začiatkom liečby alebo najmenej 2 týždne po ukončení užívania Velsipity.

Testy funkcie pečene

Velsipity môže mať vplyv na funkciu pečene. Ak sa u vás vyvinie ktorýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi: zožltnutie kože alebo očných bielok, nezvyčajne tmavý moč (hnedej farby), bolesť na pravej strane v oblasti žalúdka (brucha), únava, pocit, že ste menej hladný ako zvyčajne alebo neobjasnená nevoľnosť a vracanie.

Váš lekár vyžiada krvné testy na sledovanie funkcie pečene pred liečbou, počas liečby a po liečbe.

Problémy s pľúcami

Velsipity môže mať vplyv na funkciu pľúc. Pacienti so závažnými pľúcnymi problémami majú vyššiu pravdepodobnosť vývoja týchto vedľajších účinkov.

Iné liečby ulceróznej kolitídy

Váš lekár vám zvyčajne odporučí, aby ste ukončili iné liečby na ulceróznú kolitídu s výnimkou kortikosteroidov (ako je kortizón) a mesalazínu. Niektoré lieky na ulceróznú kolitídu sa môžu používať aj na liečbu iných stavov. Povedzte svojmu lekárovi o všetkých ďalších liekoch, ktoré užívate. Keď prechádzate z predchádzajúcej liečby, môže sa z dôvodu rizika aditívnych imunosupresívnych účinkov na určitý čas zvýšiť riziko infekcie. Neužívajte žiadne iné imunosupresíva, pokiaľ vám to nepovie váš lekár.

Ženy v plodnom veku

Ak sa Velsipity používa počas tehotenstva, môže poškodiť nenarodené dieťa. Predtým, ako začnete liečbu liekom Velsipity vám váš lekár vysvetlí riziko a požiada vás, aby ste si urobili tehotenský test, aby sa uistil, že nie ste tehotná. váš lekár vám dá kartu pacientky, ktorá vysvetľuje, prečo nesmiete otehotnieť počas užívania Velsipity. Vysvetľuje tiež, čo máte robiť, aby ste počas užívania Velsipity neotehotneli. Počas liečby a najmenej 14 dní po ukončení liečby musíte používať účinnú antikoncepciu (pozri „Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie“ v časti 2).

Ak sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi pred užitím Velsipity.

Deti a dospievajúci

Tento liek nedávajte deťom a dospievajúcim mladším ako 16 rokov. Je to preto, že Velsipity sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky a Velsipity

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to z toho dôvodu, že Velsipity môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré iné lieky fungujú. Tak isto niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Velsipity funguje.

Predovšetkým svojmu lekárovi alebo lekárnikovi pred začiatkom užívania Velsipity povedzte, ak teraz užívate alebo ste nedávno užívali ktorýkoľvek z nasledovných liekov:

- Lieky na kontrolu srdcovej frekvencie a krvného tlaku (betablokátory a blokátory kalciových kanálov); používanie týchto liekov by mohlo zosilniť účinok Velsipity na nepravidelný srdcový tep.
- Lieky na kontrolu vášho srdcového rytmu (antiarytmiká) alebo srdcového tepu.
- Lieky, ktoré ovplyvňujú váš imunitný systém; používanie týchto liekov súbežne s Velsipity by mohlo oslabiť imunitný systém.
- Očkovania; ak sa musíte dať očkovať, povedzte to svojmu lekárovi. Nemáte užívať Velsipity najmenej 2 týždne pred očkovaním. Nemáte užívať Velsipity najmenej 4 týždne po podaní živej očkovacej látky.
- Flukonazol (liečba infekcií spôsobených hubami) a určité ďalšie lieky môžu zvyšovať hladinu Velsipity v krvi, čím sa zvyšuje riziko vedľajších účinkov Velsipity. Odporúča sa, aby ste ich neužívali počas užívania Velsipity a váš lekár vám o tom poskytne informácie.
- Rifampicín, enzalutamid a určité ďalšie lieky môžu znižovať hladinu Velsipity v krvi, čím sa znižuje jeho účinnosť. Odporúča sa, aby ste ich neužívali počas užívania Velsipity a váš lekár vám o tom poskytne informácie.

Velsipity môže mierne zvyšovať hladiny hormónov uvoľňovaných z určitých antikoncepčných tabliet. Stále budete chránená pred otehotnením, ale pravdepodobnosť, že sa u vás prejavia vedľajšie účinky antikoncepčných tabliet, sa môže zvýšiť. Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo a antikoncepcia

Nepoužívajte Velsipity počas tehotenstva, ak sa pokúšate otehotnieť alebo ak ste žena v plodnom veku a nepoužívate účinnú antikoncepciu. Ak sa Velsipity používa počas tehotenstva, existuje riziko poškodenia nenarodeného dieťaťa. Ak ste žena v plodnom veku, váš lekár vás bude informovať o tomto riziku predtým, ako začnete liečbu liekom Velsipity a požiada vás, aby ste si urobili tehotenský test, aby bolo isté, že nie ste tehotná. Počas užívania Velsipity a najmenej 14 dní po jeho ukončení musíte používať účinnú antikoncepciu. Opýtajte sa svojho lekára na spoľahlivé metódy antikoncepcie.

Váš lekár vám dá kartu pacientky, ktorá vysvetľuje, prečo nesmiete otehotnieť počas užívania Velsipity.

Ak počas užívania Velsipity otehotniete, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Váš lekár pravdepodobne ukončí liečbu (pozri „Ak prestanete užívať Velsipity“ v časti 3) a budú sa robiť prenatalné kontroly na sledovanie zdravotného stavu nenarodeného dieťaťa.

Dojčenie

Počas užívania Velsipity nesmiete dojčiť. Dôvodom je zabránenie riziku vedľajších účinkov u dieťaťa, pretože Velsipity môže prechádzať do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že by mal Velsipity vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po užití Velsipity sa vám však môže točiť hlava. Ak k tomu dôjde, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Velsipity obsahuje tartrazín (E102)

Farbivo vo Velsipity obsahuje tartrazín (E102), ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

Velsipity obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Velsipity

Liečba liekom Velsipity sa začne pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou ulceróznej kolitídy. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ako užívať

- Odporúčaná dávka Velsipity je jedna 2 mg tableta užívaná jedenkrát denne.
- Počas prvých 3 dní užívajte Velsipity s jedlom. Potom môžete užívať Velsipity každý deň s jedlom alebo bez jedla.
- Tabletú prehltajte vcelku spolu s vodou. Tabletú pred prehĺtnutím nedeľte, nedrviť ani nežuťte, pretože by to mohlo viesť k zmene množstva lieku, ktoré sa dostane do vášho tela.

Ak užijete viac Velsipity, ako máte

Ak ste užili viac Velsipity, ako ste mali, okamžite zavolajte svojmu lekárovi alebo ihneď choďte do nemocnice. Zoberte si so sebou balenie lieku a túto písomnú informáciu pre používateľa.

Ak zabudnete užiť Velsipity

Ak zabudnete užiť dávku Velsipity, užite nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku.

Ak prestanete užívať Velsipity

Neprestávajte užívať Velsipity ani nemeňte svoju dávku bez toho, aby ste sa najprv porozprávali so svojim lekárom. Ak sa váš lekár rozhodne, že liečbu máte prerušiť na 7 alebo viac po sebe nasledujúcich dní, počas prvých 3 dní potom, ako znovu začnete užívať Velsipity, sa liek musí užívať s jedlom. Potom môžete Velsipity užívať s jedlom alebo bez jedla.

V prípade, že opäť začnete užívať Velsipity po tom, ako ste svoju liečbu prerušili na 7 alebo viac po sebe nasledujúcich dní, účinok na srdcovú frekvenciu, ktorý sa mohol pozorovať, keď sa po prvýkrát začalo s liečbou, sa môže objaviť znovu a môže byť potrebné, aby ste boli sledovaný v nemocnici alebo ambulancii. Nezačínajte opätovne liečbu liekom Velsipity po tom, ako ste ju prerušili na viac ako 7 dní bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom.

Velsipity zostane vo vašom tele až 14 dní po tom, ako ho prestanete užívať. Počet bielych krviniek (lymfocytov) môže zostať nízky až do približne 2 týždňov a počas tohto obdobia sa môžu stále objaviť vedľajšie účinky opísané v tejto písomnej informácii (pozri „Možné vedľajšie účinky“ v časti 4).

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Okamžite povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa môžu stať závažnými:

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

- bradykardia (pomalá srdcová frekvencia)
- hypertenzia (vysoký krvný tlak)
- infekcia močových ciest (infekcia častí tela, ktoré zhromažďujú a vylučujú moč)
- infekcia dolných dýchacích ciest (infekcia priedušiek alebo pľúc)

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

- atrioventrikulárna blokáda (typ poruchy srdcového rytmu)
- edém makuly (opuch makuly, strednej časti sietnice v zadnej časti oka)

Iné vedľajšie účinky

Okamžite povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- lymfopénia (nízka hladina lymfocytov, typ bielej krvinky)

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

- hypercholesterolémia (vysoké hladiny cholesterolu v krvi)
- bolesť hlavy
- závraty
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvných testoch, ktoré môžu byť prejavom problémov s funkciou pečene
- neutropénia (nízke hladiny neutrofilov, typ bielej krvinky)
- porucha zraku

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Velsipity

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši, blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužívajte tento liek, ak si všimnete akékoľvek poškodenie obalu alebo známky neoprávneného manipulovania s obalom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Velsipity obsahuje

- Liečivo je etrazimod. Každá filmom obalená tableta obsahuje etrazimod-arginín zodpovedajúci 2 mg etrazimodu.
- Ďalšie pomocné látky sú:

Jadro tablety

stearát horečnatý (E470b); manitol (E421); mikrokryštalická celulóza (E460i); karboxymetylškrob A, sodná soľ

Obal tablety

brilantná modrá FCF, hliníkový lak (E133); indigokarmín, hliníkový lak (E132); tartrazín, hliníkový lak (E102); makrogol 4000 (E1521); polyvinylalkohol (E1203); mastenec (E553b) a oxid titaničitý (E171)

Ako vyzerá Velsipity a obsah balenia

Velsipity 2 mg je zelená, okrúhla, filmom obalená tableta s priemerom približne 6 mm, s označením „ETR“ na jednej strane a „2“ na druhej strane.

Veľkosti balení:

- Fľaša s 30 filmom obalenými tabletami
- Blistre s 28 filmom obalenými tabletami
- Blistre s 98 filmom obalenými tabletami

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: 1800 633 363 (bezplatné)

+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. (pobočka na Cypre)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.