

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Velsipity 2 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg etrasimoda v obliki etrasimod arginina.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,0156 mg barvila tartrazin (E102).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Zelena, okrogla, filmsko obložena tableta premera približno 6 mm, z vtisnjeno oznako "ETR" na eni strani in "2" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Velsipity je indicirano za zdravljenje bolnikov, starih 16 let in več, z zmernim do hudim aktivnim ulceroznim kolitisom (UK), ki se nezadostno odzivajo, se ne odzivajo več ali ne prenašajo konvencionalnega zdravljenja ali biološkega zdravila.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z obravnavo ulceroznega kolitisa.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 2 mg etrasimoda enkrat na dan.

Pozabljen odmerek

V primeru pozabljenega odmerka je treba predpisani odmerek vzeti ob predvidenem času za naslednji odmerek; naslednjega odmerka ne smete podvojiti.

Začasna prekinitev odmerjanja

V primeručasne prekinitve zdravljenja za 7 zaporednih dni ali več je zdravljenje s tem zdravilom priporočljivo ponovno začeti s prvimi 3 odmerki skupaj s hrano.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Glede na omejene podatke, ki so na voljo, in možnost povečanega tveganja za neželene učinke pri tej populaciji je treba pri bolnikih, starejših od 65 let, etrasimod uporabljati previdno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. Etrasimoda se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost etrasimoda pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Glede na omejene podatke pri mladostnikih, starih 16 let in več, je treba etrasimod uporabljati previdno, zlasti kadar je telesna masa manj kot 40 kg, saj obstaja možnost povečane izpostavljenosti (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

peroralna uporaba

Etrasimod je prve 3 dni priporočljivo uporabljati skupaj s hrano za zmanjšanje možnosti prehodnega znižanja srčne frekvence, povezanega z uvedbo zdravljenja s tem zdravilom (glejte poglavje 4.4). Etrasimod lahko jemljemo skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Tablete je treba pogoltniti cele z vodo in jih ne smemo razpoloviti, zdrobiti ali žvečiti, saj teh načinov jemanja v kliničnih preskušanjih niso preučevali.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Stanje imunske pomanjkljivosti (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki, ki so v zadnjih 6 mesecih imeli miokardni infarkt, nestabilno angino pectoris, možgansko kap, prehodni ishemični napad (TIA – transient ischaemic attack), dekompenzirano srčno popuščanje, zaradi katerega je potrebna hospitalizacija, ali srčno popuščanje stopnje III/IV po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA – New York Heart Association).
- Bolniki z anamnezo ali prisotnostjo atrioventrikularnega (AV) bloka druge ali tretje stopnje tipa Mobitz II, boleznijo sinusnega vozla ali sinoatrialnim blokom, razen če ima bolnik delujoč srčni spodbujevalnik.
- Hude aktivne okužbe, aktivne kronične okužbe, kot sta hepatitis ali tuberkuloza (glejte poglavje 4.4).
- Aktivne maligne bolezni.
- Huda okvara jeter.
- Med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bradikardija in upočasnitev atrioventrikularnega prevajanja

Uvedba zdravljenja z etrasimodom

Pred uvedbo zdravljenja z etrasimodom je treba pri vseh bolnikih posneti elektrokardiogram (EKG) za oceno obstoječih srčnih nepravilnosti. Pri bolnikih z določenimi obstoječimi boleznimi je pri prvem odmerku priporočljivo spremljanje (glejte spodaj). Ob ponovni uvedbi zdravljenja po prekinitvi, ki je

trajala 7 zaporednih dni ali več, je treba razmisliti o ponovitvi izhodiščnega EKG in/ali spremljanju, odvisno od izidov prve ocene, spremembe bolnikovih značilnosti in trajanja prekinitve.

Uvedba etrasimoda lahko povzroči prehodno znižanje srčne frekvence in upočasnitve AV-prevajanja (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Pri uvedbi etrasimoda pri bolnikih, ki prejemajo zdravljenje z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, je zaradi morebitnih aditivnih učinkov na upočasnitev srčne frekvence potrebna previdnost. Podobno je previdnost potrebna tudi, če bolniki prejemajo zaviralce kalcijevih kanalčkov, zdravila, ki podaljšujejo interval QT, antiaritmike razreda Ia ali razreda III (glejte poglavje 4.5), saj sočasna uporaba teh učinkovin z etrasimodom lahko povzroči aditivne učinke.

Pred uvedbo etrasimoda bo morda potrebna začasna prekinitve zdravljenja z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, odvisno od srčne frekvence v mirovanju pred uvedbo etrasimoda (glejte tudi spodnje poglavje in poglavje 4.5). Če presodite, da je potrebna prekinitve zdravljenja, lahko zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta ponovno uvedete glede na čas do dosežene izhodiščne srčne frekvence. Zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko uvedemo pri bolnikih, ki prejemajo stabilne odmerke etrasimoda.

Pred uvedbo etrasimoda se je treba posvetovati s kardiologom za določitev celokupnega razmerja med koristmi in tveganji ter najprimernejše strategije spremljanja pri bolnikih z naslednjimi stanji:

- pri bolnikih s pomembnim podaljšanjem intervala QT ($QTcF \geq 450$ ms pri moških, ≥ 470 ms pri ženskah);
- pri bolnikih z aritmijo, zaradi katere potrebujejo zdravljenje z antiaritmiki razreda Ia ali III;
- pri bolnikih z nestabilno ishemično srčno boleznijo, srčnim zastojem v anamnezi, možgansko-žilno boleznijo (ki se je pojavila več kot 6 mesecev pred uvedbo zdravljenja) ali nenadzorovano hipertenzijo;
- pri bolnikih s simptomatsko bradikardijo, ponavljajočo se kardiogeno sinkopo ali hudo, nezdravljeno apnejo v spanju v anamnezi.

Spremljanje ob prvem odmerku pri bolnikih z določenimi obstoječimi boleznimi srca

Zaradi tveganja za prehodna znižanja srčne frekvence pri uvedbi etrasimoda je pri bolnikih s srčno frekvenco v mirovanju < 50 utripov/min, AV-blokom druge stopnje [tipa Mobitz I] ali anamnezo miokardnega infarka ali srčnega popuščanja po prvem odmerku priporočljivo 4-urno spremljanje glede znakov in simptomov simptomatske bradikardije (glejte poglavje 4.3).

V tem 4-urnem obdobju je treba bolnike spremljati z meritvami srčne frekvence in krvnega tlaka, ki jih izvajamo enkrat na uro. Pred tem 4-urnim obdobjem ter na koncu tega obdobja je priporočljivo posneti EKG.

Pri bolnikih je priporočljivo dodatno spremljanje, če po koncu 4-urnega obdobja ugotovimo:

- da je srčna frekvenca < 45 utripov/min;
- da je srčna frekvenca najnižja v obdobju od prejetega odmerka, kar kaže, da morda še ni prišlo do največje upočasnitve srčne frekvence;
- da EKG kaže nov pojav AV-bloka druge stopnje ali višje;
- da je interval $QTc \geq 500$ ms.

V teh primerih je treba začeti ustrezno obravnavo in nadaljevati z opazovanjem, dokler simptomi/ugotovljena stanja ne izzvenijo. Če je potrebno medicinsko zdravljenje, je treba s spremljanjem nadaljevati tudi čez noč ter po drugem odmerku etrasimoda ponoviti 4-urno spremljanje.

Okužbe

Tveganje za okužbe

Etrasimod v 52 tednih povzroči povprečno zmanjšanje števila limfocitov v periferni krvi v razponu od 43 % do 55 % izhodiščne vrednosti zaradi reverzibilne sekvestracije limfocitov v limfatičnih tkivih (glejte poglavje 5.1). Etrasimod torej lahko poveča dovzetnost za okužbe (glejte poglavje 4.8).

Pred uvedbo zdravljenja je treba pridobiti nedavni izvid celotne krvne slike, vključno s številom limfocitov (tj. preiskava opravljena v zadnjih 6 mesecih oziroma po prekinitvi predhodnega zdravljenja z zdravili za UK).

Tudi med zdravljenjem so priporočljive redne ocene celotne krvne slike. V primeru potrjenega absolutnega števila limfocitov $< 0,2 \times 10^9/l$ je treba prekiniti zdravljenje z etrasimodom, dokler ni dosežena raven $> 0,5 \times 10^9/l$. Takrat lahko razmislimo o ponovni uvedbi etrasimoda (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki imajo kakršnokoli aktivno okužbo, je treba uvedbo etrasimoda odložiti, dokler okužba ne izzveni (glejte poglavje 4.3).

Bolnikom je treba naročiti, naj o simptomih okužbe takoj poročajo zdravniku. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem s tem zdravilom pojavijo simptomi okužbe, je treba uporabiti učinkovito diagnostično in terapevtsko strategijo.

Če se pri bolniku pojavi resna okužba, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z etrasimodom.

Rezidualni farmakodinamični učinki, kot je zmanjšanje števila limfocitov v periferni krvi, lahko trajajo do 2 tedna po prekinitvi zdravljenja z etrasimodom, zato je treba biti ves ta čas pozoren na morebitne okužbe (glejte poglavje 5.1).

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

PML je oportunistična virusna okužba možganov, ki jo povzroča virus John Cunningham (JCV - John Cunningham virus), ki se običajno pojavi pri bolnikih, ki so imunoinkompetentni, in lahko privede do smrti ali hude invalidnosti. Običajni simptomi, povezani s PML, so raznoliki, napredujejo v nekaj dneh do tednih ter vključujejo napredujočo oslabeleost ene strani telesa ali okornost okončin, motnje vida ter spremembe razmišljanja, spomina in orientacije, kar privede do zmedenosti in sprememb osebnosti.

O PML so poročali pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so se zdravili z modulatorji receptorjev za sfingozin-1-fosfat (S1P), in jo povezujejo z nekaterimi dejavniki tveganja (npr. imunoinkompetentni bolniki, politerapija z imunosupresivi). Zdravniki morajo biti pozorni na klinične simptome ali nepojasnjene nevrološke ugotovitve, ki lahko kažejo na PML. Če obstaja sum na PML, je treba začasno prekiniti zdravljenje z etrasimodom, dokler PML ni izključena na podlagi ustrezne diagnostične ocene.

V primeru potrjene PML je treba zdravljenje z etrasimodom prekiniti.

Predhodno in sočasno zdravljenje z zdravili z delovanjem na novotvorbe, imunomodulatorji ali nekortikosteroidnimi imunosupresivi

V kliničnih študijah bolniki, ki so prejeli etrasimod, niso smeli prejemati sočasnega zdravljenja z zdravili z delovanjem na novotvorbe, imunomodulatorji ali nekortikosteroidnimi imunosupresivi, ki se uporabljajo za zdravljenje UK. V kliničnih študijah so dovolili sočasno uporabo kortikosteroidov, vendar so dolgoročni podatki o sočasni uporabi etrasimoda in kortikosteroidov omejeni (glejte poglavje 5.1).

Pri sočasnem zdravljenju z zdravili z delovanjem na novotvorbe, imunomodulatorji ali imunosupresivi (vključno s kortikosteroidi) je potrebna previdnost zaradi tveganja za aditivne učinke na imunski sistem med tovrstnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.5).

Pri prehodu z zdravljenja z imunosupresivi na etrasimod je treba razmisliti o trajanju učinkov in mehanizmu delovanja za preprečitev nepredvidenih aditivnih učinkov na imunski sistem. Morda bo potrebno ustrezno obdobje izpiranja.

Cepjenja

Klinični podatki o varnosti in učinkovitosti cepljenj pri bolnikih, ki jemljejo etrasimod, niso na voljo. Cepiva so lahko manj učinkovita, če jih damo med zdravljenjem z etrasimodom. Če je potrebna imunizacija z živimi oslabljenimi cepivi, jih je treba dati vsaj 4 tedne pred uvedbo zdravljenja z etrasimodom. Med zdravljenjem z etrasimodom in še vsaj 2 tedna po zdravljenju s tem zdravilom se je treba izogibati uporabi živih oslabljenih cepiv (glejte poglavje 5.1).

Pred uvedbo zdravljenja z etrasimodom je priporočljivo izvesti obnovitev imunizacije v skladu s trenutno veljavnimi smernicami za imunizacijo.

Poškodba jeter

Pri bolnikih, ki prejemajo etrasimod, lahko pride do zvišanih vrednosti aminotransferaz (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja z etrasimodom je treba pridobiti izvide nedavnih preiskav ravnih transaminaz in bilirubina (tj. opravljene v zadnjih 6 mesecih).

V odsotnosti kliničnih simptomov je treba ravnih jetrnih transaminaz in bilirubina spremljati po 1, 3, 6, 9 in 12 mesecih zdravljenja s tem zdravilom in nato v rednih intervalih.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo simptomi, ki kažejo na nepravilno delovanje jeter, kot so nepojasnjena navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu, utrujenost, anoreksija ali zlatenica in/ali temno obarvan urin, je treba opraviti preiskavo jetrnih encimov. V primeru potrjene pomembne poškodbe jeter (na primer 3-krat višja vrednost alanin-aminotransferaze (ALT) od zgornje meje normale (ZMN) in 2-krat višja vrednost celokupnega bilirubina od ZMN) je treba zdravljenje z etrasimodom prekiniti.

Ponovna uvedba zdravljenja s tem zdravilom je odvisna od tega, ali ugotovimo drug vzrok poškodbe jeter, ter od tega, kakšne so koristi ponovne uvedbe zdravljenja z etrasimodom za bolnika v primerjavi s tveganji za ponovni pojav nepravilnega delovanja jeter. Čeprav ni podatkov, na podlagi katerih bi lahko potrdili, da pri bolnikih z obstoječo boleznijo jeter obstaja povečano tveganje za pojav zvišanih vrednosti izvidov testov jetrne funkcije, je pri bolnikih s pomembno boleznijo jeter v anamnezi potrebna previdnost.

Zvišan krvni tlak

V kliničnih študijah so o hipertenziji pogosteje poročali pri bolnikih, ki so se zdravili s etrasimodom, v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s placebom (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem z etrasimodom je treba spremljati krvni tlak in ga ustrezno obravnavati.

Ženske v rodni dobi

Na podlagi študij na živalih lahko etrasimod škoduje plodu (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Zaradi tveganja za plod je etrasimod kontraindiciran med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Pred uvedbo zdravljenja je treba ženske v rodni dobi poučiti o tem tveganju za plod, opraviti morajo test nosečnosti, ki mora biti negativen, med zdravljenjem in še vsaj 14 dni po prekinitvi zdravljenja pa morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Makularni edem

Modulatorji receptorjev za S1P, vključno z etrasimodom, so povezani s povečanim tveganjem za makularni edem (glejte poglavje 4.8). Pri vseh bolnikih je ob začetku zdravljenja priporočljiv oftalmološki pregled očesnega ozadja, vključno z makulo, ter ob kateremkoli času v primeru kakršnihkoli sprememb vida med jemanjem etrasimoda.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, uveitisom ali obstoječo/sočasno boleznijo mrežnice v anamnezi med zdravljenjem z etrasimodom obstaja povečano tveganje za makularni edem (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je, da bolnikom s sladkorno boleznijo, uveitisom ali boleznijo mrežnice v anamnezi ob uvedbi zdravljenja z etrasimodom opravijo oftalmološki pregled in nato med zdravljenjem s tem zdravilom opravljajo redne kontrolne preglede.

Bolnike, pri katerih se pojavijo z vidom povezani simptomi makularnega edema, je treba oceniti in v primeru potrjene diagnoze pri njih prekiniti zdravljenje z etrasimodom. Pri odločitvi o ponovni uvedbi etrasimoda po izzvenenju simptomov je treba upoštevati morebitne koristi in tveganja pri posameznem bolniku.

Maligne bolezni

Pri bolnikih, ki so se zdravili z modulatorji receptorjev za S1P, so poročali o primerih malignih bolezni (vključno s kožnimi malignomi). V primeru ugotovljene sumljive kožne lezije je treba to lezijo takoj oceniti.

Ker obstaja tveganje za maligne kožne tvorbe, je treba bolnike, ki se zdravijo z etrasimodom, opozoriti, naj se ne izpostavljajo sončni svetlobi brez ustrezne zaščite. Ti bolniki ne smejo prejemati sočasnega zdravljenja s fototerapijo s sevanjem z UVB-žarki ali PUVA-fotokemoterapijo.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Pri bolnikih, ki so prejeli modulatorje receptorjev za S1P, so poročali o redkih primerih PRES. Če se pri bolniku, ki se zdravi z etrasimodom, pojavijo kakršnikoli nevrološki ali psihiatrični simptomi/znaki (npr. kognitivne motnje, spremembe vedenja, kortikalne motnje vida ali kakršnikoli drugi nevrološki kortikalni simptomi/znaki), kakršenkoli simptom/znak, ki kaže na povečanje intrakranialnega tlaka, ali pospešeno slabšanje nevrološkega stanja, mora zdravnik bolnika takoj naročiti na popoln telesni in nevrološki pregled ter razmisliti o slikanju z MR. Simptomi PRES so običajno reverzibilni, vendar lahko napredujejo v ishemično možgansko kap ali možgansko krvavitev. Zapoznelo diagnosticiranje in zdravljenje lahko privede do trajnih nevroloških posledic. V primeru suma na PRES je treba zdravljenje z etrasimodom prekiniti.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili, polimorfizem CYP2C9

Etrasimoda se ne sme uporabljati sočasno z učinkovino ali kombinacijo učinkovin, ki so zmerne do močne zaviralke dveh ali več encimov CYP (CYP2C8, CYP2C9 in CYP3A4), zaradi tveganja za povečano izpostavljenost etrasimodu (glejte poglavje 4.5).

Uporaba etrasimoda ni priporočljiva, če ga uporabljamo sočasno z učinkovino ali kombinacijo učinkovin, ki so zmerne do močne induktorice dveh ali več encimov CYP (CYP2C8, CYP2C9 in CYP3A4), zaradi tveganja za zmanjšano izpostavljenost etrasimodu (glejte poglavje 4.5).

Uporaba etrasimoda ni priporočljiva pri bolnikih, pri katerih je znano ali obstaja sum, da slabo presnavljajo preko CYP2C9 (< 5 % populacije), in ki jemljejo zdravila, ki so zmerni ali močni zaviralci CYP2C8 in/ali CYP3A4, saj pri njih obstaja tveganje za povečano izpostavljenost etrasimodu (glejte poglavje 4.5).

Učinki na dihalo

Pri bolnikih, ki so se zdravili z modulatorji receptorjev za S1P, vključno z etrasimodom, so opazili zmanjšanja absolutne vrednosti forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi (FEV₁ – Forced Expiratory Volume in 1 second) in forsirane vitalne kapacitete (FVC – Forced Vital Capacity). Etrasimod je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hudo boleznijo dihal (npr. pljučna fibroza, astma in kronična obstruktivna pljučna bolezen).

Pomožne snovi

Tartrazin

To zdravilo vsebuje tartrazin (E102), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek zaviralcev CYP2C8, CYP2C9 in CYP3A4 na etrasimod

Sočasna uporaba etrasimoda s flukonazolom (zmernim zaviralcem CYP2C9 in CYP3A4) v stanju dinamičnega ravnovesja je povečala izpostavljenost (AUC) etrasimoda za 84 %. Sočasna uporaba etrasimoda z učinkovino ali kombinacijo učinkovin, ki so zmerne do močne zaviralke dveh ali več od naslednjih encimov CYP (CYP2C8, CYP2C9, in CYP3A4) (npr. flukonazol), poveča izpostavljenost etrasimodu in ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Učinek induktorjev CYP2C8, CYP2C9 in CYP3A4 na etrasimod

Sočasna uporaba etrasimoda z rifampicinom (močnim induktorjem CYP3A4 ter zmernim induktorjem CYP2C8 in CYP2C9) je zmanjšala izpostavljenost (AUC) etrasimoda za 49 %. Sočasna uporaba etrasimoda z učinkovino ali kombinacijo učinkovin, ki so zmerne do močne induktorice dveh ali več od naslednjih encimov CYP (CYP2C8, CYP2C9 in CYP3A4) (npr. rifampicin, enzalutamid), zmanjša izpostavljenost etrasimodu in ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Učinek polimorfizma CYP2C9

Zaradi možnosti povečane izpostavljenosti etrasimodu sočasna uporaba etrasimoda ni priporočljiva pri bolnikih, pri katerih je znano ali obstaja sum, da slabo presnavljajo preko CYP2C9 (< 5 % populacije), in ki jemljejo zdravila, ki so zmerni ali močni zaviralci CYP2C8 in/ali CYP3A4 (glejte poglavje 4.4).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci kalcijevih kanalčkov

Uvedbe antagonista adrenergičnih receptorjev beta skupaj z zdravljenjem s stabilnim odmerkom etrasimoda niso preučevali.

Učinka sočasne uporabe etrasimoda in zaviralca kalcijevih kanalčkov niso preučevali.

Pri bolnikih, ki prejema zdravila, ki upočasnjujejo srčno frekvenco ali atrioventrikularno prevajanje, je zaradi morebitnih aditivnih učinkov na upočasnitev srčne frekvence priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.4).

Antiaritmiki, zdravila, ki podaljšujejo interval QT, zdravila, ki lahko upočasnijo srčno frekvenco

Etrasimoda niso preučevali pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki podaljšujejo interval QT.

Antiaritmiki razreda Ia (npr. kinidin, prokainamid) in razreda III (npr. amjodaron, sotalol) so pri bolnikih z bradikardijo povezani s primeri *Torsades de Pointes*. Če razmišljamo o zdravljenju z etrasimodom pri bolnikih, ki se zdravijo z antiaritmiki razreda Ia ali razreda III, se je treba posvetovati s kardiologom (glejte poglavje 4.4).

Zaradi možnih neželenih učinkov na srčno frekvenco se je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, in pri katerih razmišljamo o uvedbi zdravljenja z etrasimodom, posvetovati s kardiologom (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje z zdravili z delovanjem na novotvorbe, imunomodulatorji ali nekortikosteroidnimi imunosupresivi

Etrasimoda niso preučevali v kombinaciji z zdravljenjem z zdravili z delovanjem na novotvorbe, imunomodulatorji ali nekortikosteroidnimi imunosupresivi. Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost zaradi tveganja za aditivne učinke na imunski sistem med tovrstnim zdravljenjem in v tednih po uporabi (glejte poglavje 4.4).

Cepljenje

Cepiva so lahko manj učinkovita, če jih damo med zdravljenjem z etrasimodom in v obdobju do 2 tednov po prekinitvi zdravljenja s tem zdravilom. Pri uporabi živih oslabljenih cepiv lahko obstaja tveganje za okužbo, zato se je treba izogibati njihovi uporabi med zdravljenjem z etrasimodom in še vsaj 2 tedna po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Peroralni kontraceptivi

Pri sočasni uporabi z etrasimodom niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki in farmakodinamiki peroralnega kontraceptiva, ki vsebuje 30 µg etinilestradiola in 150 µg levonorgestrela. Sočasna uporaba etrasimoda s peroralnim kontraceptivom, ki vsebuje etinilestradiol in levonorgestrel, poveča vrednosti AUC etinilestradiola in levonorgestrela za približno 24 % oziroma 32 %.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Zdravilo Velsipity je kontraindicirano pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.3). Zato morajo ženske v rodni dobi pred uvedbo zdravljenja opraviti test nosečnosti, ki mora biti negativen, in poučiti jih je treba glede resnega tveganja za plod. Zaradi časa, potrebnega za izločanje etrasimoda iz telesa po prenehanju zdravljenja s tem zdravilom, lahko potencialno tveganje za plod ostane, zato morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z etrasimodom in še vsaj 14 dni po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Posebni ukrepi so navedeni tudi na kontrolnem seznamu za zdravstvene delavce. Te ukrepe je treba izvajati, preden se bolnicam predpiše etrasimod, in med zdravljenjem s tem zdravilom.

Nosečnost

Podatki o uporabi etrasimoda pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Klinične izkušnje z drugim modulatorjem receptorjev za sfingozin-1-fosfat pokazale 2-krat večje tveganje za pojav večjih prirojenih malformacij pri uporabi

tega zdravila med nosečnostjo v primerjavi s stopnjo pri splošni populaciji. Na podlagi izkušenj pri ljudeh lahko etrasimod povzroči prirojene malformacije, če ga dajemo v prvem trimesečju nosečnosti. Omejeni podatki pri ljudeh, ki so na voljo za etrasimod, kažejo tudi na povečano tveganje za nenormalne izide nosečnosti. Zdravilo Velsipity je zato med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Zdravljenje z etrasimodom je treba prekiniti vsaj 14 dni pred načrtovano nosečnostjo (glejte poglavje 4.4). Če ženska med zdravljenjem z etrasimodom zanosi, je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj prekiniti. Zagotoviti je treba medicinsko svetovanje glede z zdravljenjem povezanega tveganja za škodljive učinke na plod in izvajati kontrolne preglede.

Dojenje

Ni znano, ali se etrasimod izloča v materino mleko. Študija pri podganah v laktaciji je pokazala izločanje etrasimoda v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojene novorojenčke/otroke ni mogoče izključiti. Etrasimoda se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Učinka etrasimoda na plodnost pri ljudeh niso ocenjevali. V študijah na živalih niso ugotovili nobenih neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Etrasimod nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Kljub temu se morajo bolniki, pri katerih se po jemanju etrasimoda pojavi omotica, vzdržati vožnje in upravljanja strojev, dokler omotica ne izzveni (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka sta bila limfopenija (11 %) in glavobol (7 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so se zdravili z etrasimodom, so navedeni spodaj po organskih sistemih in kategorijah pogostnosti. Znotraj vsakega organskega sistema in skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba sečil ^a , okužba spodnjih dihal ^b	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfopenija ^c	nevtropenija	
Presnovne in prehranske motnje		hiperholesterolemija ^d	
Bolezni živčevja		glavobol, omotica	
Očesne bolezni		okvara vida	makularni edem
Srčne bolezni		bradikardija ^e	atrioventrikularni blok ^f

Žilne bolezni		hipertenzija	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje vrednosti jetrnih encimov	

^a Okužba sečil vključuje okužbo sečil in cistitis.

^b Okužba spodnjih dihal vključuje bronhitis in pljučnico.

^c Limfopenija vključuje limfopenijo, zmanjšanje števila limfocitov in zmanjšanje odstotka limfocitov.

^d Hiperholesterolemija vključuje hiperholesterolemijo in zvišanje vrednosti holesterola v krvi.

^e Bradikardija vključuje bradikardijo in sinusno bradikardijo. Glejte "Opis izbranih neželenih učinkov" spodaj.

^f Atrioventrikularni blok vključuje atrioventrikularni blok prve ali druge stopnje tipa Mobitz I. Glejte "Opis izbranih neželenih učinkov" spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Bradikardija

V študijah ELEVATE UC 52 in ELEVATE UC 12 so na dan uvedbe zdravljenja z etrasimodom o bradikardiji kot neželenem učinku poročali pri 1,5 % bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom. Na 2. dan so o bradikardiji kot neželenem učinku poročali pri 0,4 % bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom. O bradikardiji so pogosteje poročali pri snemanju EKG (glejte poglavje 5.1).

V študijah ELEVATE UC 52 in ELEVATE UC 12 so na dan uvedbe zdravljenja z etrasimodom pri 0,6 % bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom, poročali o neželenem učinku AV-blok prve ali druge stopnje tipa Mobitz I. Pojavi AV-bloka so bili večinoma prehodni in asimptomatski. O podaljšanju intervala PR so pogosteje poročali pri snemanju EKG (glejte poglavje 5.1).

Okužbe

V študijah ELEVATE UC 52 in ELEVATE UC 12 sta bili celokupna stopnja okužb in stopnja resnih okužb pri bolnikih, ki so se zdravili z etrasimodom, primerljivi s stopnjami pri bolnikih, ki so prejeli placebo (18,8 % v primerjavi s 17,7 % oziroma 0,6 % v primerjavi z 1,9 %). Etrasimod je povečal tveganje za okužbe sečil in okužbe spodnjih dihal (glejte preglednico 1).

Zmanjšanje števila limfocitov in nevtrofilcev v krvi

Etrasimod delno in reverzibilno zavre sposobnost limfocitov, da izstopijo iz limfatičnih organov, kar zmanjša število limfocitov v periferni krvi (glejte poglavje 5.1). V študijah ELEVATE UC 52 in ELEVATE UC 12 je delež bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom in pri katerih se je pojavilo zmanjšanje števila limfocitov na manj kot $0,2 \times 10^9/l$, znašal 3,5 %. Ti dogodki niso privedli do prekinitve zdravljenja. Etrasimod je povzročil reverzibilno zmanjšanje števila nevtrofilcev; delež bolnikov, zdravljenih z etrasimodom, pri katerih je bilo število nevtrofilcev manjše od $0,5 \times 10^9/l$, je bil v ELEVATE UC 52 in ELEVATE UC 12 0,2 %. Ti dogodki niso povzročili prekinitve zdravljenja.

Zvišane vrednosti jetrnih encimov

V študijah ELEVATE UC 52 in ELEVATE UC 12 je pri 0,9 % bolnikov in 4,0 % bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom, prišlo do zvišanih vrednosti ALT za 5-kratnik oziroma 3-kratnik ZMN ali več.

Večina (75 %) bolnikov, pri katerih je prišlo do zvišanih vrednosti ALT za več kot 3-kratnik ZMN, je nadaljevala zdravljenje z etrasimodom, pri čemer so se vrednosti med zdravljenjem povrnila na manj kot 3-kratnik ZMN.

Skupno je odstotek prekinitve zdravljenja zaradi zvišanih vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih, ki so se zdravili z etrasimodom, znašal 0,4 %.

Zvišanje vrednosti jetrnih encimov vključuje dogodke zvišanja vrednosti gama-glutamilttransferaze, zvišanja vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišanja vrednosti aspartat-aminotransferaze, zvišanja vrednosti jetrnih encimov, nenormalnega delovanje jeter, bolezni jeter, nenormalnih izvidov testov jetrne funkcije in zvišanje vrednosti transaminaz (glejte preglednico 1).

Zvišan krvni tlak

V študijah ELEVATE UC 52 in ELEVATE UC 12 se je pri bolnikih, ki so se zdravili z etrasimodom, sistolični krvni tlak zvišal za povprečno 1–4 mm Hg, diastolični krvni tlak pa za povprečno 1–2 mm Hg. To zvišanje so prvič zaznali po 2 tednih zdravljenja, vrednosti pa so ves čas zdravljenja ostale znotraj navedenega območja povprečnih zvišanj krvnega tlaka. O hipertenziji kot neželenem učinku so poročali pri 2,1 % bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom. Vsi učinki so bili blagi do zmerni.

Makularni edem

V študijah ELEVATE UC 52 in ELEVATE UC 12 so o makularnem edemu poročali pri 0,4 % bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolnike, ki vzamejo prevelik odmerek etrasimoda, je treba spremljati glede znakov in simptomov bradikardije, kar lahko vključuje spremljanje čez noč. Izvajati je treba redne meritve srčne frekvenca, krvnega tlaka in EKG. Specifičnega antidota za etrasimod ni. Znižanje srčne frekvenca zaradi etrasimoda lahko odpravimo s parenteralnim atropinom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, koda ATC: L04AE05

Mehanizem delovanja

Etrasimod je modulator receptorjev za sfingozin-1-fosfat (S1P), ki se veže na receptorje za S1P₁, 4 in 5 (S1P_{1,4,5}) ter je uravnoteženi agonist G-proteinov in beta-arestina na receptorju S1P₁. Etrasimod ima minimalno aktivnost na receptorju S1P₃ in je brez aktivnosti na receptorju S1P₂. Etrasimod delno in reverzibilno zavre sposobnost limfocitov, da izstopijo iz limfatičnih organov, kar zmanjša število limfocitov v periferni krvi in posledično zmanjša število aktiviranih limfocitov v tkivu.

Mehanizem, s katerim etrasimod povzroča terapevtske učinke pri bolnikih z UK, ni znan, vendar lahko vključuje zmanjšanje migracije limfocitov v predele vnetja. Z etrasimodom povzročeno zmanjšanje limfocitov v perifernem krvnem obtoku ima diferencialne učinke na podpopulacije levkocitov, z večjimi zmanjšanimi števili celic, ki sodelujejo pri prilagodljivem imunskem odzivu, za katerega je znano, da igra pomembno vlogo pri patologiji UK. Etrasimod ima minimalni vpliv na celice, ki sodelujejo pri prirojenem imunskem odzivu, kar prispeva k nadzornemu delovanju imunskega sistema.

Farmakodinamični učinki

Srčna frekvenca in ritem

Etrasimod lahko povzroči prehodno upočasnitev srčne frekvenca po uvedbi zdravljenja in AV-prevajanja (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V študijah ELEVATE UC 52 in ELEVATE UC 12 je na 1. dan 33 % preskušancev imelo bradikardijo (najnižja vrednost srčne frekvenca pod 60 utripov/min v prvih 4 urah) ali pomembno bradikardijo pri 2,5 % (najnižja vrednost srčne frekvenca pod 50 utripov/min). Noben bolnik po prvem odmerku ni imel srčne frekvenca < 40 utripov/min. Največjo

povprečno upočasnitev srčne frekvence pri bolnikih z UK so opazili 2 uri oziroma 3 ure po odmerku. Povprečna (SD) sprememba intervala PR od časa pred odmerkom do 4 ure po odmerku je bila 1. dan pri etrasimodu 5,5 ms (18,84). Podaljšanje intervala PR > 200 ms so na EKG posneli pri 5,1 %, podaljšanje višje stopnje (> 230 ms) pa pri 1,8 % preskušancev.

Zmanjšanje števila limfocitov in nevtrofilcev v krvi

V nadzorovanih kliničnih študijah se je povprečno število limfocitov po 2 tednih zmanjšalo na približno 50 % izhodiščne vrednosti (približno povprečno število limfocitov v krvi $0,9 \times 10^9/l$), kar je bilo skladno z mehanizmom delovanja, zmanjšano število limfocitov pa se je ohranilo ves čas zdravljenja z etrasimodom enkrat na dan. V nadzorovanih kliničnih študijah z etrasimodom so opazili zmanjšanje števila nevtrofilcev; povprečno število nevtrofilcev je bilo med zdravljenjem z etrasimodom na splošno v normalnem območju. Znižano število nevtrofilcev se je med zdravljenjem z etrasimodom ohranilo in je bilo reverzibilno po prekinitvi zdravljenja.

Zmanjšalo se je tudi število celic B [CD19⁺] in celic T [CD3⁺] v periferni krvi, kot tudi podsetov celic pomagalk T [CD3⁺CD4⁺] in citotoksičnih celic T [CD3⁺CD8⁺], medtem ko se število naravnih celic ubijalk in monocitov ni zmanjšalo. Celice pomagalk T so bile bolj občutljive na učinke etrasimoda kot citotoksične celice T.

Glede na populacijski farmakokinetični/farmakodinamični model se je absolutno število limfocitov v periferni krvi pri 90 % bolnikov povrnilo v normalno območje vrednosti v 1–2 tednih po prenehanju zdravljenja s tem zdravilom.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost etrasimoda so ocenjevali v 2 randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah (ELEVATE UC 52 in ELEVATE UC 12) pri bolnikih, starih od 16 do 80 let, z zmernim do hudim aktivnim ulceroznim kolitisom.

Obe študiji sta vključevali bolnike, ki se niso zadostno odzvali, so se nehali odzivati ali niso prenašali ene ali več od naslednjih možnosti zdravljenja: peroralnih aminosalicilatov, kortikosteroidov, tiopurinov, zaviralcev Janusove kinaze (JAK) ali bioloških zdravil (npr. zaviralec TNF, protitelesa proti integrinom, protitelesa proti IL12/23). Pri vključenih bolnikih so UK potrdili z endoskopijo in histopatologijo, pri čemer je bolezen segala ≥ 10 cm od analnega roba. V študijo so vključili tudi bolnike z izoliranim proktitisom, če so izpolnjevali vsa druga merila za vključitev.

Vključeni bolniki so imeli modificirano oceno po indeksu klinike Mayo (mMS – modified Mayo score) od 4 do 9 ter endoskopsko oceno (ES – endoscopy score) ≥ 2 in podoceno rektalne krvavitve (RB – rectal bleeding) ≥ 1 . Primarna ocena je temeljila na populaciji z mMS od 5 do 9. Vključeni bolniki v obeh študijah so bili stari povprečno 40 let, pri čemer so bili 3 bolniki (0,4 %) stari manj kot 18 let, 45 (6 %) bolnikov pa je bilo starih 65 let ali več; 57 % bolnikov je bilo moških, 82 % bolnikov je bilo belcev in 13 % jih je bilo Azijcev.

V teh študijah so bolniki lahko prejeli sočasno zdravljenje z naslednjimi zdravili za UK: stabilne dnevne odmerke peroralnih aminosalicilatov in/ali peroralnih kortikosteroidov (≤ 20 mg prednizona, ≤ 9 mg budezonida ali enakovrednega steroida). Sočasno zdravljenje z imunomodulatorji, biološkimi zdravili, rektalno obliko 5-ASA ali rektalnimi kortikosteroidi ni bilo dovoljeno.

ELEVATE UC 52

Študija ELEVATE UC 52 je bila študija, v kateri je zdravljenje potekalo od uvedbe do konca vzdrževalnega zdravljenja (treat-through) in v kateri so skupno 433 bolnikov randomizirali na prejemanje bodisi etrasimoda 2 mg bodisi placeba v razmerju 2 : 1, ki so ju bolniki jemali peroralno enkrat na dan. Bolniki so prejeli dodeljeno zdravljenje ves čas trajanja študije.

Ob izhodišču so imeli vključeni bolniki mediano oceno mMS 7 in 8 % vključenih bolnikov je

imelo izolirani proktitis. Skupno 30 % bolnikov je bilo pred tem izpostavljenih biološkemu zdravilu/zaviralcu JAK; skupno 14 % bolnikov je bilo izpostavljenih > 1 biološkemu zdravilu/zaviralcu JAK in 11 % bolnikov je bilo predhodno izpostavljenih protitelesom proti integrinom. Ob izhodišču je 77 % bolnikov prejelo peroralne aminosalicilate in 31 % bolnikov je prejelo peroralne kortikosteroide.

Sočasna primarna opazovana dogodka sta bila delež bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo po 12 oziroma 52 tednih, pri čemer je bila klinična remisija opredeljena kot podocena pogostnosti odvajanja blata (SF – stool frequency) 0 (ali 1, z zmanjšanjem od izhodišča za ≥ 1 točko), podocena RB 0 in podocena ES ≤ 1 (brez krhkosti). Sekundarni opazovani dogodki so vključevali delež bolnikov, ki so dosegli endoskopsko potrjeno izboljšanje, remisijo simptomov, celjenje sluznice, klinični odziv, klinično remisijo brez kortikosteroidov in trajno klinično remisijo. Primarno analizo so opravili po 12 tednih in 52 tednih pri bolnikih z zmerno do hudo aktivno boleznijo, opredeljeno kot ocena mMS od 5 do 9 (glejte preglednico 2).

Od 433 randomiziranih bolnikov jih je 12 tednov zaključilo 91,7 % v skupini z etrasimodom in 86,1 % v skupini s placebom. Z začetkom v 12. tednu so lahko bolniki, pri katerih ni prišlo do izboljšanja od izhodišča ali ki so izpolnjevali merila za poslabšanje bolezni, po presoji raziskovalca prekinili zdravljenje in so lahko nadaljevali v odprti podaljšani študiji. V tej študiji, v kateri je zdravljenje potekalo od uvedbe do konca vzdrževalnega zdravljenja (treat-through), je 52-tedensko zdravljenje zaključilo 55,7 % bolnikov v skupini z etrasimodom in 31,9 % bolnikov v skupini s placebom.

Klinično remisijo, endoskopsko potrjeno izboljšanje, remisijo simptomov in celjenje sluznice po 12 tednih oziroma 52 tednih ter klinično remisijo brez kortikosteroidov in trajno klinično remisijo po 52 tednih je dosegel pomembno večji delež bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom, v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s placebom (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Delež bolnikov, ki so dosegli opazovane dogodke učinkovitosti po 12 tednih oziroma 52 tednih v študiji ELEVATE UC 52

	Placebo n = 135		Etrasimod 2 mg n = 274		Razlika med zdravljenjema (95-% IZ) ^a
	n	%	n	%	
Opazovani dogodki po 12 tednih					
Klinična remisija^b	10	7 %	74	27 %	20 % (13 %; 27 %)^l
brez predhodne izpostavljenosti biološkemu zdravilu/zaviralcu JAK	9/93	10 %	60/194	31 %	
predhodna izpostavljenost biološkemu zdravilu/zaviralcu JAK	1/42	2 %	14/80	18 %	
Endoskopsko potrjeno izboljšanje^c	19	14 %	96	35 %	21 % (13 %; 29 %)^l
brez predhodne izpostavljenosti biološkemu zdravilu/zaviralcu JAK	17/93	18 %	76/194	39 %	
predhodna izpostavljenost biološkemu zdravilu/zaviralcu JAK	2/42	5 %	20/80	25 %	
Remisija simptomov^d	29	22 %	126	46 %	25 % (15 %; 34 %)^l
brez predhodne izpostavljenosti biološkemu zdravilu/zaviralcu JAK	22/93	24 %	101/194	52 %	
predhodna izpostavljenost biološkemu zdravilu/zaviralcu JAK	7/42	17 %	25/80	31 %	
Celjenje sluznice^e	6	4 %	58	21 %	17 % (11 %; 23 %)^l
brez predhodne izpostavljenosti biološkemu zdravilu/zaviralcu JAK	6/93	7 %	47/194	24 %	
predhodna izpostavljenost	0/42	0 %	11/80	14 %	

	Placebo n = 135		Etrasimod 2 mg n = 274		Razlika med zdravljenjema (95-% IZ) ^a
	n	%	n	%	
biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK					
Klinični odziv^f	46	34 %	171	62 %	28 % (19 %; 38 %)^l
brez predhodne izpostavljenosti biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	35/93	38 %	132/194	68 %	
predhodna izpostavljenost biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	11/42	26 %	39/80	49 %	
Opazovani dogodki po 52 tednih					
Klinična remisija^b	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %; 32 %)^l
brez predhodne izpostavljenosti biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	7/93	8 %	71/194	37 %	
predhodna izpostavljenost biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	2/42	5 %	17/80	21 %	
Endoskopsko potrjeno izboljšanje^c	14	10 %	102	37 %	27 % (19 %; 34 %)^l
brez predhodne izpostavljenosti biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	12/93	13 %	78/194	40 %	
predhodna izpostavljenost biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	2/42	5 %	24/80	30 %	
Remisija simptomov^d	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %; 34 %)^l
brez predhodne izpostavljenosti biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	19/93	20 %	97/194	50 %	
predhodna izpostavljenost biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	6/42	14 %	22/80	28 %	
Celjenje sluznice^e	11	8 %	73	27 %	18 % (11 %; 25 %)^l
brez predhodne izpostavljenosti biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	10/93	11 %	55/194	28 %	
predhodna izpostavljenost biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	1/42	2 %	18/80	23 %	
Klinični odziv^f	31	23 %	132	48 %	25 % (16 %; 34 %)^l
brez predhodne izpostavljenosti biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	25/93	27 %	103/194	53 %	
predhodna izpostavljenost biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	6/42	14 %	29/80	36 %	
Trajni klinični odziv^g	3	2 %	49	18 %	16 % (11 %; 21 %)^k
brez predhodne izpostavljenosti biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	2/93	2 %	41/194	21 %	
predhodna izpostavljenost biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	1/42	2 %	8/80	10 %	
Klinična remisija brez kortikosteroidov^h	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %; 32 %)^l
brez predhodne izpostavljenosti biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	7/93	8 %	71/194	37 %	
predhodna izpostavljenost biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	2/42	5 %	17/80	21 %	
Klinična remisija brez kortikosteroidov pri bolnikih, ki so se zdravili s kortikosteroidi ob izhodiščuⁱ	3/40	8 %	27/87	31 %	23 % (10 %; 36 %)^l
brez predhodne izpostavljenosti biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	2/26	8 %	22/59	37 %	
predhodna izpostavljenost	1/14	7 %	5/28	18 %	

	Placebo n = 135		Etrasimod 2 mg n = 274		Razlika med zdravljenjema (95-% IZ) ^a
	n	%	n	%	
biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK					
Remisija simptomov brez kortikosteroidov^j	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %; 34 %)^l
brez predhodne izpostavljenosti biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	19/93	20 %	97/194	50 %	
predhodna izpostavljenost biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	6/42	14 %	22/80	28 %	
Endoskopsko potrjeno izboljšanje brez kortikosteroidov^k	14	10 %	101	37 %	26 % (19 %; 34 %)^l
brez predhodne izpostavljenosti biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	12/93	13 %	78/194	40 %	
predhodna izpostavljenost biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK	2/42	5 %	23/80	29 %	

^a Razlika med zdravljenjema (prilagojena za stratifikacijske dejavnike glede na predhodno izpostavljenost biološkimi zdravilom/zaviralcem JAK, uporabo kortikosteroidov ob izhodišču in razvrstitev glede na oceno mMS ob izhodišču).

^b Klinična remisija je bila opredeljena kot podocena SF 0 (ali 1 z zmanjšanjem za ≥ 1 točko od izhodišča), podocena RB 0 ter podocena ES ≤ 1 (brez krhkosti).

^c Endoskopsko potrjeno izboljšanje je bilo opredeljeno kot podocena ES ≤ 1 (brez krhkosti).

^d Remisija simptomov je bila opredeljena kot podocena SF 0 (ali 1 z zmanjšanjem za ≥ 1 točko od izhodišča) ter podocena RB 0.

^e Celjenje sluznice je bilo opredeljeno kot podocena ES ≤ 1 (brez krhkosti), s histološko potrjeno remisijo (ocena po Geboesovem indeksu $< 2,0$, kar pomeni, da v kriptah epitelija ali lamini propriji ni nevtrofilcev, število eozinofilcev ni povečano in ni uničenja kript, prisotnosti erozij, razjed ali granulacijskega tkiva).

^f Klinični odziv je bil opredeljen kot zmanjšanje ocene mMS za ≥ 2 točki oziroma ≥ 30 % od izhodišča ter zmanjšanje podocene RB za ≥ 1 od izhodišča ali absolutna podocena RB ≤ 1 .

^g Trajna klinična remisija je bila opredeljena kot klinična remisija tako po 12 tednih kot 52 tednih.

^h Klinična remisija brez kortikosteroidov je bila opredeljena kot klinična remisija po 52 tednih brez prejemanja kortikosteroidov vsaj 12 tednov neposredno pred 52. tednom.

ⁱ Klinična remisija brez kortikosteroidov pri bolnikih, ki so se ob izhodišču zdravili s kortikosteroidi, je bila opredeljena kot klinična remisija po 52 tednih brez prejemanja kortikosteroidov vsaj 12 tednov neposredno pred 52. tednom pri bolnikih, ki so se ob izhodišču zdravili s kortikosteroidi.

^j Remisija simptomov brez kortikosteroidov je bila opredeljena kot podocena SF 0 (ali 1 z zmanjšanjem za ≥ 1 točko od izhodišča) in podocena RB 0 vsaj 12 tednov neposredno pred 52. tednom.

^k Endoskopsko potrjeno izboljšanje brez kortikosteroidov je bilo opredeljeno kot podocena ES ≤ 1 (brez krhkosti) vsaj 12 tednov neposredno pred 52. tednom.

^l $p < 0,001$.

Dodatna analiza ocene mMS 4

Izidi učinkovitosti pri bolnikih z oceno mMS 4 (vključno s podoceno ES ≥ 2 in podoceno RB ≥ 1) so bili skladni z izidi primarne analize.

Izolirani proktitis

Pri bolnikih, ki so imeli izolirani proktitis ob izhodišču, je klinično remisijo dosegel večji delež bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom, v primerjavi s placebom, in sicer je bil po 12 tednih delež 46 % v primerjavi z 29 %, po 52 tednih pa 42 % v primerjavi s 14 %.

Zgodnji pojav izboljšanja simptomov

Po 2 tednih (prvi študijski obisk) je remisijo simptomov dosegel večji delež bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom, v primerjavi s placebom (16 % v primerjavi z 11 %). Po 4 tednih je večji delež bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom, v primerjavi s placebom dosegel popolno remisijo simptomov (11 % v primerjavi s 4 %), opredeljeno kot podocena SF 0 in podocena RB 0.

Endoskopska in histološka ocena

Normalizacija endoskopskega videza sluznice (endoskopsko potrjena remisija) je bila opredeljena kot podocena ES 0. Endoskopsko potrjeno remisijo do 12. tedna je dosegel večji delež bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom, v primerjavi s placebom (15 % v primerjavi s 4 %), kar velja tudi za endoskopsko potrjeno remisijo do 52. tedna (26 % v primerjavi s 6 %) ter endoskopsko potrjeno remisijo do 12. in 52. tedna (11 % v primerjavi z 2 %).

Endoskopsko potrjeno remisijo in histološko oceno po Geboesu < 2,0 (kar pomeni, da v kriptah ali lamini propriji ni nevtrofilcev in ni povečanja števila eozinofilcev, uničenja kript in prisotnosti erozij, razjed ali granulacijskega tkiva) je dosegel večji delež bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom, v primerjavi s placebom, tako po 12 tednih (11 % v primerjavi z 2 %) kot 52 tednih (18 % v primerjavi s 5 %).

Bolečina v trebuhu in nuja po odvajanju blata

Po 12 tednih je bil večji delež bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom, v primerjavi s placebom brez bolečine v trebuhu (27 % v primerjavi s 13 %) in nuje po odvajanju blata (19 % v primerjavi s 7 %). Po 52 tednih je bil večji delež bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom, v primerjavi s placebom brez bolečine v trebuhu (22 % v primerjavi s 7 %) in nuje po odvajanju blata (19 % v primerjavi z 8 %).

Vprašalnik o vnetni črevesni bolezni (IBDQ – inflammatory bowel disease questionnaire)

Bolniki, ki so se zdravili z etrasimodom, so kazali večje izboljšanje celokupne ocene po vprašalniku IBDQ od izhodišča, v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s placebom. Sprememba celokupne ocene IBDQ od izhodišča do 12. tedna je bila pri etrasimodu 42,8, pri placebu pa 27,4, medtem ko je bila sprememba celokupne ocene IBDQ po 52 tednih pri etrasimodu 55,8, pri placebu pa 38,1.

ELEVATE UC 12

V študiji ELEVATE UC 12 so skupno 354 bolnikov randomizirali na prejemanje etrasimoda 2 mg ali placeba v razmerju 2 : 1 peroralno enkrat na dan.

Ob izhodišču so imeli vključeni bolniki mediano oceno mMS 7, pri čemer je 5,6 % bolnikov imelo oceno mMS 4, 67 % bolnikov je imelo oceno mMS od 5 do 7 (zmerno aktivna bolezen), 27,4 % bolnikov pa je imelo oceno mMS > 7 (huda aktivna bolezen). Osem odstotkov (8 %) vključenih bolnikov je imelo izolirani proktitis. Skupno 33 % bolnikov je bilo pred tem izpostavljenih biološkemu zdravilu/zaviralcu JAK; skupno 18 % bolnikov je bilo izpostavljenih > 1 biološkemu zdravilu/zaviralcu JAK in 12 % bolnikov je bilo predhodno izpostavljenih protitelesom proti integrinom. Ob izhodišču je 83 % bolnikov prejelo peroralne aminosalicilate, 28 % bolnikov pa je prejelo peroralne kortikosteroide.

Od 354 randomiziranih bolnikov jih je 12 tednov zaključilo 89,5 % v skupini z etrasimodom in 88,8 % v skupini s placebom.

Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so po 12 tednih dosegli klinično remisijo. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali delež bolnikov, ki so po 12 tednih dosegli endoskopsko potrjeno izboljšanje, remisijo simptomov, celjenje sluznice in klinični odziv. Primarno analizo so opravili po 12 tednih pri bolnikih z zmerno do hudo aktivno boleznijo, opredeljeno kot ocena mMS od 5 do 9 (glejte preglednico 3).

Po 12 tednih je klinično remisijo, endoskopsko potrjeno izboljšanje, remisijo simptomov in celjenje sluznice dosegel pomembno večji delež bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom, v primerjavi s placebom (glejte preglednico 3).

Preglednica 3: Delež bolnikov, ki so dosegli opazovane dogodke učinkovitosti po 12 tednih v študiji ELEVATE UC 12

Opazovani dogodki	Placebo n = 112		Etrasimod 2 mg n = 222		Razlika med zdravljenjema (95 % IZ) ^a
	n	%	n	%	
Klinična remisija^b	17	15 %	55	25 %	10 % (1 %; 18 %)g
brez predhodne izpostavljenosti biološkim zdravilom/zaviralcem JAK	12/74	16 %	41/148	28 %	
predhodna izpostavljenost biološkim zdravilom/zaviralcem JAK	5/38	13 %	14/74	19 %	
Endoskopsko potrjeno izboljšanje^c	21	19 %	68	31 %	12 % (3 %; 21 %)g
brez predhodne izpostavljenosti biološkim zdravilom/zaviralcem JAK	14/74	19 %	51/148	35 %	
predhodna izpostavljenost biološkim zdravilom/zaviralcem JAK	7/38	18 %	17/74	23 %	
Remisija simptomov^d	33	30 %	104	47 %	17 % (7 %; 28 %)g
brez predhodne izpostavljenosti biološkim zdravilom/zaviralcem JAK	23/74	31 %	73/148	49 %	
predhodna izpostavljenost biološkim zdravilom/zaviralcem JAK	10/38	26 %	31/74	42 %	
Celjenje sluznice^e	10	9 %	36	16 %	7 % (1 %; 14 %)g
brez predhodne izpostavljenosti biološkim zdravilom/zaviralcem JAK	8/74	11 %	28/148	19 %	
predhodna izpostavljenost biološkim zdravilom/zaviralcem JAK	2/38	5 %	8/74	11 %	
Klinični odziv^f	46	41 %	138	62 %	21 % (10 %; 32 %)h
brez predhodne izpostavljenosti biološkim zdravilom/zaviralcem JAK	32/74	43 %	97/148	66 %	
predhodna izpostavljenost biološkim zdravilom/zaviralcem JAK	14/38	37 %	41/74	55 %	

^a Razlika med zdravljenjema (prilagojena za stratifikacijske dejavnike glede na predhodno izpostavljenost biološkim zdravilom/zaviralcem JAK, uporabo kortikosteroidov ob izhodišču in razvrstitev glede na oceno mMS ob izhodišču).

^b Klinična remisija je bila opredeljena kot podocena SF 0 (ali 1 z zmanjšanjem za ≥ 1 točko od izhodišča), podocena RB 0 ter podocena ES ≤ 1 (brez krhkosti).

^c Endoskopsko potrjeno izboljšanje je bilo opredeljeno kot podocena ES ≤ 1 (brez krhkosti).

^d Remisija simptomov je bila opredeljena kot podocena SF 0 (ali 1 z zmanjšanjem za ≥ 1 točko od izhodišča) ter podocena RB 0.

^e Celjenje sluznice je bilo opredeljeno kot podocena ES ≤ 1 (brez krhkosti), s histološko potrjeno remisijo (ocena po Geboesovem indeksu $< 2,0$, kar pomeni, da v kriptah epitelija ali lamini propriji ni nevtrofilcev, število eozinofilcev ni povečano in ni uničenja kript, prisotnosti erozij, razjed ali granulacijskega tkiva).

^f Klinični odziv je bil opredeljen kot zmanjšanje ocene mMS za ≥ 2 točki oziroma ≥ 30 % od izhodišča ter zmanjšanje podocene RB za ≥ 1 od izhodišča ali absolutna podocena RB ≤ 1 .

^g $p < 0,05$.

^h $p < 0,001$.

Dodatna analiza ocene mMS 4

Izidi učinkovitosti pri bolnikih z oceno mMS 4 (vključno s podoceno ES ≥ 2 in podoceno RB ≥ 1) so bili skladni z izidi primarne analize.

Izolirani proktitis

Po 12 tednih je klinično remisijo dosegel večji delež bolnikov, ki so imeli izolirani proktitis ob izhodišču in so se zdravili z etrasimodom, v primerjavi s placebom (39 % v primerjavi z 8 %).

Zgodnji pojav izboljšanja simptomov

Po 4 tednih je večji delež bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom, v primerjavi s placebom dosegel remisijo simptomov (28 % v primerjavi s 16 %) ter popolno remisijo simptomov (12 % v primerjavi s 4 %), opredeljeno kot podocena SF 0 in podocena RB 0.

Endoskopska in histološka ocena

Normalizacija endoskopskega videza sluznice (endoskopsko potrjena remisija) je bila opredeljena kot podocena ES 0. Do 12. tedna je endoskopsko potrjeno remisijo dosegel večji delež bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom, v primerjavi s placebom (17 % v primerjavi z 8 %).

Endoskopsko potrjeno remisijo in histološko oceno po Geboesu $< 2,0$ (kar pomeni, da v kriptah ali lamini propriji ni nevtrofilcev in ni povečanja števila eozinofilcev, uničenja kript in prisotnosti erozij, razjed ali granulacijskega tkiva) je po 12 tednih dosegel večji delež bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom, v primerjavi s placebom (10 % v primerjavi s 5 %).

Bolečina v trebuhu in nuja po odvajanju blata

Po 12 tednih je bil večji delež bolnikov, ki so se zdravili z etrasimodom, v primerjavi s placebom brez bolečine v trebuhu (32 % v primerjavi s 18 %) in nuje po odvajanju blata (21 % v primerjavi s 12 %).

Vprašalnik o vnetni črevesni bolezni (IBDQ)

Bolniki, ki so se zdravili z etrasimodom, so kazali večje izboljšanje celokupne ocene po vprašalniku IBDQ od izhodišča v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s placebom. Sprememba celokupne ocene IBDQ od izhodišča do 12. tedna je bila pri etrasimodu 47,5, pri placebu pa 30,2.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z etrasimodom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju UK (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V preučevanem območju velikosti odmerka (od 0,1 mg do 5 mg) sta se po enkratnem odmerjanju peroralnega etrasimoda vrednosti C_{max} in AUC povečali približno sorazmerno z odmerkom. Po večkratnem odmerjanju sta se vrednosti C_{max} in AUC povečali nekoliko bolj kot sorazmerno z odmerkom od 0,7 mg do 2 mg. Koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja so po odmerjanju 2 mg enkrat na dan dosežene v 7 dneh, pri čemer je srednja vrednost C_{max} 113 ng/ml, AUC_{tau} pa 2163 h*ng/ml. Ocenjeno razmerje kopičenja etrasimoda v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 2- do 3-kratno. Farmakokinetika etrasimoda je podobna pri zdravih preskušancih in preskušancih z UK.

Absorpcija

Čas (T_{max}) do doseženih najvišjih koncentracij v plazmi (C_{max}) po peroralni uporabi peroralnih farmacevtskih oblik etrasimoda s takojšnjim sproščanjem je približno 4 ure (razpon 2–8 ur). Absorpcija etrasimoda je obsežna glede na visoko permeabilnost in dejstvo, da se razmeroma malo nespremenjenega etrasimoda izloči z blatom (11,2 % uporabljenega radioaktivno označenega odmerka).

Učinek hrane

Vnos hrane lahko povzroči rahlo zakasnitev absorpcije (povečanje mediane vrednosti T_{max} za 2 uri). Hrana nima učinka na meritve izpostavljenosti etrasimodu (C_{max} in AUC), torej lahko etrasimod uporabljamo ne glede na obroke.

Porazdelitev

Etrasimod se porazdeli v telesna tkiva s povprečnim peroralnim volumnom porazdelitve (V_z/F) 66 l. Etrasimod se v veliki meri veže na beljakovine v človeški plazmi (97,9 %), predvsem albumin, ter se večinoma porazdeli v plazemski frakciji polne krvi, pri čemer je razmerje koncentracij v krvi in plazmi 0,7.

Biotransformacija

Etrasimod se obsežno presnavlja preko CYP2C8 (38 %), CYP2C9 (37 %) in CYP3A4 (22 %) ter v manjši meri s CYP2C19 in CYP2J2. Glavna komponenta, ki kroži v plazmi, so nespremenjeni etrasimod in glavna presnovka M3 in M6. Etrasimod prispeva k večini farmakologije S1P (> 90 %). Etrasimod se obsežno presnavlja z oksidacijo, dehidrogenacijo in konjugacijo z encimi UGT in sulfotransferazami.

Etrasimod ni substrat prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 ali OCT1/2. Ni verjetno, da bi zdravila, ki so zaviralci teh prenašalcev, vplivala na farmakokinetiko etrasimoda.

Izločanje

Po peroralni uporabi navidezni peroralni očistek v stanju dinamičnega ravnovesja (CL/F) znaša približno 1 l/h. Povprečni efektivni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) etrasimoda iz plazme je približno 30 ur.

Ekskrecija

Etrasimod se večinoma izloča v jetrih, pri čemer se 82 % celokupnega radioaktivno označenega odmerka izloči z blatom, 4,89 % pa z urinom. Nespremenjeni etrasimod so našli samo v blatu, v urinu pa ne.

Učinek etrasimoda na druga zdravila

Študije *in vitro* kažejo, da ni verjetno, da bi etrasimod v priporočenem odmerku 2 mg enkrat na dan imel kakršenkoli klinično pomemben potencial za medsebojno delovanje z encimi CYP ali membranskimi prenašalci.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno, saj sta bili vrednosti C_{max} in AUC pri preskušancih s hudo okvaro ledvic primerljivi s tistimi pri preskušancih z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2). Kohorta s hudo okvaro ledvic je vključevala 2 preskušanca z $eGFR \leq 29$ ml/min (nista bila na hemodializi) in 6 preskušancev s končno ledvično odpovedjo, ki so prejeli hemodializo pred prejemanjem etrasimoda. Vpliv hemodialize po prejemu etrasimoda ni bil ovrednoten.

Okvara jeter

Etrasimod je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2). Pri preučevanem enkratnem odmerku 2 mg so parametri AUC celokupnega etrasimoda pri preskušancih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter za 13 %, 29 % oziroma 57 % višji v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter.

Starejši bolniki

Populacijske farmakokinetične analize so pokazale, da starost ne vpliva na farmakokinetiko etrasimoda pri bolnikih, starejših od 65 let ($n = 40$ (3,7 %) bolnikov je bilo starih ≥ 65 let). Farmakokinetika pri starejših bolnikih se ne razlikuje pomembno od tiste pri mlajših bolnikih.

Telesna masa

Pri bolnikih s telesno maso ≥ 40 kg, razlike v telesni masi ne spremenijo sistemske izpostavljenosti etrasimodu 2 mg v klinično pomembnem obsegu. Pri bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg je predvideno približno 1,5-kratno povečanje izpostavljenosti (glejte poglavje 4.2).

Spol, rasa in etnična pripadnost

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da spol, rasa ali etnična pripadnost nimajo klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko etrasimoda.

Pediatrični bolniki

Populacijska farmakokinetična analiza je predvidela podobne izpostavljenosti etrasimodu pri odraslih bolnikih in starejših mladostnikih (starost od 16 do < 18 let) z UK.

Podatki o uporabi etrasimoda pri pediatričnih bolnikih ali mladostnikih, mlajših od 16 let, niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki ne kažejo posebnega tveganja za človeka pri uporabi etrasimoda, z naslednjo izjemo: v 3- in 9-mesečnih študijah toksičnosti ponavljajočega se odmerka pri psih so pri izpostavljenostih, ki so bile ≥ 24 -kratnik priporočenega odmerka pri človeku na podlagi vrednosti AUC, opazili spremembe v levih ventrikularnih arterijah (hipertrofija/hiperplazija tunike medije). Pomen te ugotovitve za ljudi ni jasen. Poleg tega je bila izpostavljenost najpogostejšim človeškim presnovkom (M3 in M6) raziskana samo pri podganah. Pomen za ljudi ni jasen.

Plodnost in škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

Etrasimod pri podganah ni vplival na plodnost samcev in samic do največjega preskušenega odmerka, ki pri moških predstavlja približno 467-kratnik meje izpostavljenosti glede na sistemsko izpostavljenost pri človeku pri priporočenem odmerku za človeka, pri ženskah pa 21-kratnik.

Dajanje etrasimoda brejim podganam in kuncem dnevno med organogenezo je povzročilo izgubo plodov po ugnezdjenju, kar je posledično zmanjšalo število za preživetje sposobnih plodov in povzročilo zunanje, visceralne in/ali skeletne malformacije ter variacije plodov brez toksičnosti za mater. Malformacije so pri podganah opazili pri najmanjšem preskušene odmerku, pri čemer je bila vrednost AUC v plazmi pri samicah-materah približno 5-kratnik vrednosti pri človeku pri priporočenem odmerku za človeka. Izpostavljenost pri odmerku brez neželenih učinkov (2 mg/kg/dan) pri kuncih je bila enakovredna približno 0,8-kratniku vrednosti pri človeku pri priporočenem odmerku za človeka 2 mg/dan.

Po dnevni peroralni uporabi etrasimoda v obdobju brejosti in laktacije pri podganah so opazili zmanjšano povprečno telesno maso mladičev, manjšo sposobnost preživetja mladičev ter zmanjšano plodnost in sposobnost za razmnoževanje (manjše število ugnezditev in večja izguba pred ugnezditevijo) pri mladičih F1. Plazemska izpostavljenost (AUC) pri materah pri najmanjšem preskušene odmerku je bila enakovredna (1,1-kratnik) vrednosti pri človeku pri priporočenem odmerku za človeka. Etrasimod so zaznali v plazmi mladičev F1, kar kaže na izpostavljenost preko mleka doječih mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

magnezijev stearat (E470b)
manitol (E421)
mikrokristalna celuloza (E460i)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

Obloga tablete

briljantno modro FCF (E133)
indigotin (E132)
tartrazin (E102)
makrogol 4000 (E1521)
polivinilalkohol (E1203)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), zaprta s polipropilenskim pokrovčkom, s sušilnim sredstvom, vdelanim neposredno v pokrovček. Pakiranje po 30 filmsko obloženih tablet.

Pretisni omot iz aluminija, laminiran na usmerjen poliamidni (oPA) film in z vdelanim slojem sušilnega sredstva (HDPE/LDPE), s prevleko iz papirja/aluminija/LDPE. Pakiranje po 28 ali 98 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1790/001

EU/1/23/1790/002

EU/1/23/1790/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred prihodom etrasimoda na trg v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Glavni cilj programa je povečati ozaveščenost glede pomembnih ugotovljenih in možnih tveganj zdravila, še zlasti v zvezi z makularnim edemom, simptomatsko bradikardijo (vključno z motnjami prevajanja), resnimi oportunističnimi okužbami, malignimi boleznimi, embriofetalno toksičnostjo, resno poškodbo jeter in nevrološkima učinkoma PRES in konvulzijami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, v katerih bo etrasimod na trgu, vsi zdravniki, ki bodo predvidoma predpisovali to zdravilo, prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv oziroma imeli dostop do njega:

- Kontrolni seznam za zdravnike
- Vodnik za bolnike/skrbnike
- Kartica za bolnice glede nosečnosti.

Kontrolni seznam za zdravnike

Kontrolni seznam za zdravnike mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

Pred prvim odmerkom

Seznami preiskav in pregledov, ki jih je treba opraviti pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Velsipity:

- Pri vseh bolnikih je treba posneti elektrokardiogram (EKG) za oceno obstoječih srčnih nepravilnosti.
- Zdravila Velsipity ne smete uporabljati pri bolnikih:
 - ki so imeli v zadnjih 6 mesecih miokardni infarkt, nestabilno angino pectoris, možgansko kap, prehodni ishemični napad, dekompenzirano srčno popuščanje, zaradi katerega je bila potrebna hospitalizacija, ali srčno popuščanje stopnje III/IV po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA – New York Heart Association);
 - z anamnezo ali prisotnostjo atrioventrikularnega (AV) bloka druge ali tretje stopnje tipa Mobitz II, bolezni sinusnega vozla ali sinoatrialnega bloka, razen če ima bolnik delujoč srčni spodbujevalnik.
- Pri bolnikih s simptomatsko bradikardijo in drugimi obstoječimi boleznimi srca se je treba posvetovati s kardiologom, da se določita skupna korist in tveganje ter najprimernejša strategija spremljanja.
- Pri uvedbi zdravila Velsipity pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da znižujejo srčno frekvenco, je potrebna previdnost.
- Zdravila Velsipity se ne sme uporabljati pri bolnikih s kakršnokoli aktivno okužbo ali imunizacijo z živim oslABLjenim cepivom v zadnjih 4 tednih.
- Pridobiti je treba nedaven izvid celotne krvne slike, vključno s številom limfocitov.
 - Zdravila Velsipity se ne sme uporabljati pri bolnikih z absolutnim številom limfocitov $< 0,2 \times 10^9/l$.
- Na voljo morajo biti izvidi nedavnih ravni transaminaz in bilirubina.
 - Zdravila Velsipity se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter.
- Pri ženskah v rodni dobi mora biti test nosečnosti negativen, bolnice pa je treba seznaniti s tveganjem za plod. Vsem bolnicam v rodni dobi je treba zagotoviti kartico za bolnice glede nosečnosti.
- Zdravila Velsipity se ne sme uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.
- Pri vseh bolnikih je priporočljiva oftalmološka ocena fundusa, vključno z makulo.
 - Bolniki z edemom makule ne smejo uporabljati zdravila Velsipity.

Aktivnosti v okviru spremljanja med zdravljenjem in po njem

- Pri bolnikih s srčno frekvenco v mirovanju < 50 utripov/min, AV-blokom druge stopnje [tipa Mobitz I] ali anamnezo miokardnega infarkta ali srčnega popuščanja, je po prvem odmerku priporočljivo spremljanje:
 - 4-urno spremljanje glede znakov in simptomov simptomatske bradikardije (vključno z omotico), ter meritve srčne frekvence in krvnega tlaka, ki jih izvajamo enkrat na uro. Pred tem 4-urnim obdobjem ter na koncu tega obdobja je priporočljivo posneti EKG.

- Pri bolnikih je priporočljivo dodatno spremljanje, če po koncu 4-urnega obdobja ugotovimo:
 - da je srčna frekvenca < 45 utripov/min;
 - da je srčna frekvenca najnižja v obdobju od prejetega odmerka, kar kaže, da morda še ni prišlo do največje upočasnitve srčne frekvence;
 - da EKG kaže nov pojav AV-bloka druge stopnje ali višje;
 - da je interval QTc ≥ 500 ms.
- Med zdravljenjem so priporočljive redne meritve krvnega tlaka.
- Ob ponovni uvedbi zdravljenja po prekinitvi, ki je trajala 7 zaporednih dni ali več, je treba razmisliti o ponovitvi izhodiščnega EKG in/ali spremljanju, odvisno od izidov prve ocene, spremembe bolnikovih značilnosti in trajanja prekinitve.
- Med zdravljenjem so priporočljive redne ocene celotne krvne slike.
- Če se pri bolniku pojavi resna okužba, je potrebna prekinitve zdravljenja.
- Zdravniki morajo biti pozorni na klinične simptome ali nepojasnjene nevrološke ugotovitve, ki lahko kažejo na PML. Če obstaja sum na PML, je treba začasno prekiniti zdravljenje z etrasimodom, dokler PML ni izključena na podlagi ustrezne diagnostične ocene.
- Pri sočasni uporabi zdravil z delovanjem na novotvorbe, imunomodulatorjev ali imunosupresivov (vključno s kortikosteroidi) je potrebna previdnost zaradi tveganja za aditivne učinke na imunski sistem med tovrstnim zdravljenjem.
- Uporabi živih oslabljenih cepiv se je treba izogibati še vsaj 2 tedna po prenehanju zdravljenja z zdravilom Velsipity.
- Jetrne encime je treba spremljati po 1, 3, 6, 9 in 12 mesecih zdravljenja s tem zdravilom in nato v rednih intervalih. V primeru potrjene pomembne poškodbe jeter je treba zdravljenje z zdravilom Velsipity prekiniti.
- Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo za preprečevanje nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom Velsipity in še vsaj 14 dni po prekinitvi zdravljenja s tem zdravilom. Teste nosečnosti je treba redno ponavljati. Če ženska med zdravljenjem z zdravilom Velsipity zanosi, je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj prekiniti.
- Bolnikom s sladkorno boleznijo, uveitisom ali obstoječo/sočasno boleznijo mrežnice v anamnezi je treba redno opravljati oftalmološke ocene. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi sprememba vida, je treba opraviti oftalmološko oceno.
- Bolnike je treba opozoriti, naj se za preprečevanje pojava kožnih malignih bolezni ne izpostavljajo sončni svetlobi brez ustrezne zaščite. Bolniki ne smejo prejemati sočasnega zdravljenja s fototerapijo s sevanjem z UVB-žarki ali PUVA-fotokemoterapijo.
- Bolnikom je treba svetovati glede simptomov PRES. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo nepričakovani nevrološki ali psihiatrični simptomi/znaki ali kakršnikoli simptomi, ki kažejo na povečanje intrakranialnega tlaka, ali pospešeno slabšanje nevrološkega stanja, je treba opraviti popoln telesni in nevrološki pregled ter razmisliti o slikanju z MR. V primeru suma na PRES je treba zdravljenje z zdravilom Velsipity prekiniti.

Vodnik za bolnike/skrbnike

Vodnik za bolnike/skrbnike mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Zdravila Velsipity se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki so v zadnjih 6 mesecih imeli miokardni infarkt, nestabilno angino pectoris, možgansko kap, TIA, dekompenzirano srčno popuščanje, zaradi katerega je potrebna hospitalizacija, ali srčno popuščanje stopnje NYHA III/IV ali bolnikov z anamnezo ali prisotnostjo AV bloka druge ali tretje stopnje tipa Mobitz II, boleznijo sinusnega vozla ali sinoatrialnim blokom, razen če ima bolnik delujoč srčni spodbujevalnik.
- Pred prejemom prvega odmerka je treba bolnikom posneti izhodiščni EKG.
- Pri bolnikih z določenimi obstoječimi boleznimi srca je po prvem odmerku zdravila Velsipity potrebno 4-urno spremljanje glede znakov in simptomov simptomatske bradikardije (vključno z omotico), vključno z meritvami srčne frekvence in krvnega tlaka, ki jih izvajamo enkrat na uro. Pri teh bolnikih je treba pred in po 4-urnem obdobju posneti tudi EKG.
- Bolniki morajo obvestiti zdravnika, ki je predpisal zdravilo, če je zdravljenje z zdravilom Velsipity prekinjeno za 7 ali več zaporednih dni, saj bo pred ponovnim začetkom zdravljenja morda potreben nov pregled srca.
- Informacije o takojšnjem poročanju o simptomih, ki kažejo na nizko srčno frekvenco (kot so omotica, vrtoglavica, siljenje na bruhanje ali palpitacije) ob uvedbi zdravljenja z zdravilom

Velsipity. Pri sočasni uporabi zdravil, ki upočasnjujejo srčno frekvenco, je potrebna previdnost. Bolniki morajo vsem zdravnikom, ki sodelujejo pri zdravljenju, povedati, da se zdravijo z zdravilom Velsipity.

- Opis znakov/simptomov okužb med zdravljenjem in po njem, ki jih mora bolnik poznati, da lahko poišče pomoč zdravstvenega delavca.
- Opis znakov/simptomov resne poškodbe jeter, ki jih mora bolnik poznati, vključno z nepojasnenim siljenjem na bruhanje, bruhanjem, bolečino v trebuhu, utrujenostjo, anoreksijo ter zlatenico in/ali temno obarvanim urinom.
- Zdravila Velsipity se ne sme uporabljati med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.
 - Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Velsipity in še vsaj 14 dni po prekinitvi zdravljenja s tem zdravilom.
 - Ženske v rodni dobi morajo imeti pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Velsipity negativen test nosečnosti. Bolnice morajo takoj povedati zdravniku, če med jemanjem zdravila Velsipity zanosi. Teste nosečnosti je treba redno ponavljati.
- Opis dejavnikov tveganja ter znakov/simptomov makularnega edema ter navedbo, da je treba v primeru pojava teh simptomov poiskati zdravniško pomoč.
- Navedbo, da morajo takoj obvestiti zdravnika, če opazijo sumljive spremembe na koži, in da morajo omejiti izpostavljenost sončni svetlobi in UV (ultravijoličnim) žarkom z nošenjem zaščitnih oblačil in redno uporabo kreme za zaščito pred soncem (z visokim zaščitnim faktorjem).
- Opis znakov/simptomov PRES in PML, ki jih mora bolnik poznati, vključno s hudim glavobolom, občutkom zmedenosti ali epileptičnimi napadi in izgubo vida.

Kartica za bolnice glede nosečnosti

Kartica za bolnice glede nosečnosti (za ženske v rodni dobi) mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Da je zdravilo Velsipity zaradi potencialne toksičnosti za zarodek kontraindicirano med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.
- Da morajo imeti ženske v rodni dobi pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Velsipity negativen test nosečnosti in da morajo med zdravljenjem in še vsaj 14 dni po prekinitvi zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Teste nosečnosti je treba redno ponavljati.
- Če ženska med zdravljenjem z zdravilom Velsipity zanosi, je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj prekiniti in izvajati kontrolne preglede.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Velsipity 2 mg filmsko obložene tablete
etrasimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg etrasimoda v obliki etrasimod arginina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tartrazin.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

28 filmsko obloženih tablet

98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Velsipity 2 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Velsipity 2 mg filmsko obložene tablete
etrasimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg etrasimoda v obliki etrasimod arginina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tartrazin.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem vsebniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Velsipity 2 mg filmsko obložene tablete
etrasimod

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

logotip imetnika dovoljenja za promet z zdravilom

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Velsipity 2 mg filmsko obložene tablete etrasimod

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Poleg tega navodila za uporabo vam bo zdravnik izročil kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni. Kartico za bolnika imejte vedno pri sebi.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Velsipity in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Velsipity
3. Kako jemati zdravilo Velsipity
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Velsipity
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Velsipity in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Velsipity vsebuje učinkovino etrasimod, ki spada v skupino zdravil, znanih kot modulatorji receptorjev za sfingozin-1-fosfat.

Zdravilo Velsipity uporabljamo pri odraslih in mladostnikih, starih 16 let in več, za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega ulceroznega kolitisa (UK). Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesja. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzivaste dovolj dobro ali jih ne morete jemati, lahko dobite zdravilo Velsipity za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni.

Učinkovina v zdravilu Velsipity, etrasimod, preprečuje, da bi limfociti (vrsta belih krvnih celic) prehajali iz bezgavk (dela telesnega imunskega sistema, ki vsebuje limfocite) v kri. Ti limfociti sodelujejo pri vnetju, ki je povezano s pojavom ulceroznega kolitisa. Etrasimod z zmanjšanjem števila limfocitov v krvnem obtoku, ki obdaja debelo črevesje, pripomore k zmanjšanju vnetja črevesja in simptomov, povezanih s to boleznijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Velsipity

Ne jemljite zdravila Velsipity

- če ste alergični na etrasimod ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če vam je zdravnik povedal, da imate močno oslabiljen imunski sistem;

- če ste v zadnjih 6 mesecih imeli srčni infarkt, nestabilno angino pectoris (bolečina v prsnem košu, ki jo povzročajo prekinitve krvnega dotoka v srce in se pojavi v mirovanju ali brez očitnega sprožilca), možgansko kap, prehodni ishemični napad (znan tudi kot manjša možganska kap) ali določene vrste hudega srčnega popuščanja;
- če imate določene vrste aritmije (neredno ali nenormalno bitje srca) – zdravnik bo pred začetkom zdravljenja pregledal vaše srce;
- če imate hudo aktivno okužbo ali aktivno kronično okužbo, kot sta hepatitis (vnetje jeter) ali tuberkuloza;
- če imate raka;
- če imate hude težave z jetri;
- če ste noseči ali ženska v rodni dobi in ne uporabljate učinkovite kontracepcije.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Velsipity se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate počasen srčni utrip in jemljete ali ste pred kratkim jemali zdravila, ki upočasnjujejo srčni utrip (kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralci kalcijevih kanalčkov);
- ste kdaj imeli možgansko kap ali druge bolezni, povezane s krvnimi žilami v možganih;
- imate težave z jetri;
- imate okužbo;
- imate nizke ravni limfocitov (določena vrsta belih krvnih celic);
- ste pred kratkim prejeli cepivo ali načrtujete cepljenje;
- ste kdaj imeli težave z vidom ali druge simptome nabiranja tekočine v zadnjem delu očesa;
- imate vnetje oči;
- imate sladkorno bolezen (ki lahko povzroča težave z očmi);
- imate visok krvni tlak;
- imate hudo bolezen pljuč, kot so pljučna fibroza (poškodba pljuč z brazgotinjenjem in zadebelitvijo tkiva), astma ali kronična obstruktivna pljučna bolezen (vrsta bolezni pljuč, za katero je značilna trajna poškodba pljučnega tkiva).

Upočasnjen srčni utrip in nereden srčni ritem

Preden začnete jemati zdravilo Velsipity, bo zdravnik preveril vaše srce z elektrokardiogramom (EKG; preiskava za ugotavljanje električne aktivnosti srca). Na začetku zdravljenja lahko zdravilo Velsipity namreč povzroči začasno znižanje srčnega utripa in druge motnje srčnega ritma. Takrat se lahko počutite omotične ali utrujene, lahko se zavedate svojega srčnega utripa ali pa vam pade krvni tlak. Če so ti učinki hudi, obvestite zdravnika, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje. Če ponovno začnete zdravljenje po prekinitvi, ki je trajala 7 zaporednih dni ali več, bo zdravnik pri vas morda ponovno opravil preiskavo srca z EKG.

Če imate določeno bolezen srca, vas bo zdravnik spremljal tudi še vsaj prve 4 ure po prvem odmerku. Zdravnik vam bo naročil, da ostanete v bolnišnici ali na kliniki še 4 ure in bo vsako uro po prvem odmerku zdravila Velsipity meril vaš srčni utrip in krvni tlak. EKG vam morajo posneti pred prvim odmerkom zdravila Velsipity in po 4-urnem obdobju spremljanja. Če imate po 4-urnem obdobju zelo počasen srčni utrip ali vam srčni utrip pada ali če EKG kaže nepravilnosti, vas bodo morda morali spremljati dlje časa, dokler ti učinki ne izzvenijo.

Visok krvni tlak

Ker zdravilo Velsipity lahko zviša krvni tlak, bo zdravnik morda želel redno preverjati vaš krvni tlak.

Okužbe

Zdravilo Velsipity znižuje raven belih krvnih celic v krvi (zlasti število limfocitov). Bele krvne celice se bojujejo proti okužbam. Med jemanjem zdravila Velsipity (in še do približno 2 tedna po prenehanju jemanja tega zdravila) lahko dovezetnejši za okužbe in kakršnakoli okužba, ki jo že imate, se lahko poslabša. Posvetujte se z zdravnikom, če se pri vas pojavi okužba. Če menite, da imate okužbo, imate vročino, se počutite, kot da imate gripo, se vam je pojavil pasovec ali imate glavobol, ki ga spremlja tog vrat, z občutljivostjo na svetlobo, siljenjem na bruhanje, izpuščajem in/ali zmedenostjo ali

epileptičnimi napadi (krči) (to so lahko simptomi meningitisa in/ali encefalitisa, ki ga povzroča glivična okužba ali okužba s herpes virusom), se takoj obrnite na zdravnika, saj gre lahko za resno in življenjsko ogrožajoče stanje.

Pri zdravilih, podobnih zdravilu Velsipity, so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML). PML je redka virusna okužba možganov, ki lahko privede do resne invalidnosti ali smrti. Simptomi PML vključujejo motnjo vida, napredujočo oslabelost, okornost, izgubo spomina ali zmedenost. Če se pri vas pojavi katerikoli od teh simptomov, se takoj pogovorite z zdravnikom. Zdravnik bo razmislil o izvedbi nadaljnjih preiskav za oceno tega stanja in bo prekinil vaše zdravljenje z zdravilom Velsipity, če bo PML potrjena.

Makularni edem

Zdravilo Velsipity lahko povzroči težavo z vidom, imenovano makularni edem (otekanje makule, osrednjega dela mrežnice v ozadju očesa). Zdravnik bo preveril vaš vid približno takrat, ko boste začeli jemati zdravilo Velsipity, in kadarkoli boste opazili spremembe vida med zdravljenjem. Obvestite zdravnika o vseh spremembah vašega vida. Tveganje za pojav makularnega edema je večje, če imate sladkorno bolezen, uveitis (vnetje uvee, plasti pod beločnico), ali nekatere druge težave z očmi. Če pri vas obstaja katerikoli od teh stanj, bo zdravnik pregledal vaš vid približno takrat, ko boste začeli jemati zdravilo Velsipity, in nato redno med zdravljenjem.

Takoj obvestite zdravnika, če se vam pojavi karkoli od naslednjega:

- zamegljen vid ali sence v središču vidnega polja;
- slepa točka v središču vidnega polja;
- občutljivost na svetlobo;
- nenavadno obarvan vid.

Rak

Zdravilo Velsipity oslabi imunski sistem. S tem se poveča tveganje za pojav raka, zlasti kožnih rakov. Pri zdravilih, podobnih zdravilu Velsipity, so poročali o kožnem raku. Takoj se posvetujte z zdravnikom, če na koži opazite kakršnekoli tvorbe (npr. svetleče tvorbe biserne barve), lise ali odprte rane, ki se več tednov ne zacelijo. Simptomi kožnega raka lahko vključujejo nenormalno rast ali spremembe kožnega tkiva (npr. nenavadna kožna znamenja), ki sčasoma spremeni barvo, obliko ali velikost. Zaradi tveganja za kožnega raka morate omejiti izpostavljenost sončni svetlobi in UV (ultravijoličnim) žarkom z nošenjem zaščitnih oblačil in redno uporabo kreme za zaščito pred soncem (z visokim zaščitnim faktorjem).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) je stanje, pri katerem možgani otečejo. Simptomi PRES vključujejo glavobol, spremembe vida, zmanjšano zavest, zmedenost in epileptične napade (krče). Če se vam pojavi katerikoli od teh simptomov, takoj obvestite zdravnika.

Cepljenje

Če morate prejeti cepivo, se najprej posvetujte z zdravnikom. Med zdravljenjem z zdravilom Velsipity cepiva morda ne bodo tako učinkovita, kot bi morala biti. Svetujemo vam, da vsa cepljenja opravite pred začetkom zdravljenja. Tako imenovana živa cepiva lahko sprožijo okužbo, ki naj bi jo preprečevala, zato jih je treba dati vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja ali vsaj 2 tedna po prenehanju jemanja zdravila Velsipity.

Preiskave delovanja jeter

Zdravilo Velsipity lahko vpliva na delovanje vaših jeter. Takoj obvestite zdravnika, če se pri vas pojavi katerikoli od naslednjih simptomov: porumenelost kože ali beločnic, nenormalno temen urin (rjave barve), bolečina na desni strani trebuha, utrujenost, zmanjšan občutek lakote kot običajno ali nepojasnjeno siljenje na bruhanje in bruhanje.

Pred zdravljenjem in med njim ter po zdravljenju vas bo zdravnik napotil na krvne preiskave za spremljanje delovanja vaših jeter.

Težave s pljuči

Zdravilo Velsipity lahko vpliva na delovanje pljuč. Pri bolnikih s hudimi težavami s pljuči je večja verjetnost za pojav teh neželenih učinkov.

Druga zdravila za ulcerozni kolitis

Zdravnik vam bo običajno svetoval, da prekinete zdravljenja z drugimi zdravili za ulcerozni kolitis, razen s kortikosteroidi (kot je kortizon) in mesalazinom. Nekatera zdravila za ulcerozni kolitis se lahko uporabljajo tudi za druga stanja. Obvestite zdravnika o drugih zdravilih, ki jih jemljete. Ob prehodu s predhodnega zdravila je lahko tveganje za okužbo zaradi tveganja za aditivne učinke zaviranja imunske odzivnosti nekaj časa povečano. Ne jemljite drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti (imunosupresivov), razen če vam je to naročil zdravnik.

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Velsipity lahko škoduje nerojenemu otroku, če ga uporabljamo med nosečnostjo. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Velsipity vam bo zdravnik pojasnil tveganje za vas in vas prosil, da opravite test nosečnosti za zagotovitev, da niste noseči. Zdravnik vam bo dal kartico za bolnice, na kateri je pojasnjeno, zakaj ne smete zanositi med jemanjem zdravila Velsipity. Na kartici je pojasnjeno tudi kaj morate storiti, da ne zanosite med jemanjem zdravila Velsipity. Med zdravljenjem s tem zdravilom in še vsaj 14 dni po prenehanju zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte "Nosečnost, kontracepcija in dojenje" v poglavju 2).

Če karkoli od navedenega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden boste vzeli zdravilo Velsipity.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 16 let. Zdravila Velsipity namreč niso preučevali pri tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Velsipity

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo. Zdravilo Velsipity lahko namreč vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Velsipity.

Predn boste vzeli zdravilo Velsipity, obvestite zdravnika ali farmacevta še zlasti, če jemljete ali ste pred kratkim jemali kateregakoli od naslednjih zdravil:

- zdravila za uravnavanje srčnega utripa in krvnega tlaka (zdravila za zaviranje adrenergičnih receptorjev beta in zdravila za zaviranje kalcijevih kanalčkov); uporaba teh zdravil bi lahko okreplila učinek zdravila Velsipity na nereden srčni utrip.
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma (antiaritmiki) ali bitja srca.
- zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem; uporaba teh zdravil skupaj z zdravilom Velsipity bi lahko oslabilo imunski sistem.
- cepiva; če morate prejeti cepivo, se pogovorite z zdravnikom. Zdravila Velsipity ne smete jemati vsaj 2 tedna pred cepljenjem. Zdravila Velsipity ne smete jemati še vsaj 4 tedne po prejemu živega cepiva.
- flukonazol (protiglivično zdravilo) in nekatera druga zdravila lahko zvišajo ravni zdravila Velsipity v krvi, kar poveča tveganje za neželene učinke zdravila Velsipity. Priporočljivo je, da teh zdravil ne jemljete med jemanjem zdravila Velsipity in zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.
- rifampicin, enzalutamid in nekatera druga zdravila lahko znižajo ravni zdravila Velsipity v krvi, kar zmanjša njegovo učinkovitost. Priporočljivo je, da teh zdravil ne jemljete med jemanjem zdravila Velsipity in zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Zdravilo Velsipity lahko nekoliko zveča ravni hormonov, ki se sproščajo iz nekaterih kontracepcijskih tablet. Še vedno boste zaščiteni pred nosečnostjo, vendar lahko obstaja večja možnost neželenih učinkov zaradi kontracepcijskih tablet. Če opazite kakršenkoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost, kontracepcija in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost in kontracepcija

Zdravila Velsipity ne uporabljajte med nosečnostjo, če poskušate zanositi ali če ste ženska v rodni dobi, ki lahko zanosi, in ne uporabljate učinkovite kontracepcije. Pri uporabi zdravila Velsipity med nosečnostjo lahko obstaja tveganje za poškodbo nerojenega otroka. Če ste ženska, ki lahko zanosi, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Velsipity poučil o tem tveganju in vas prosil, da opravite test nosečnosti za zagotovitev, da niste noseči. Med jemanjem zdravila Velsipity in še vsaj 14 dni po prenehanju jemanja tega zdravila morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Posvetujte se z zdravnikom glede zanesljivih metod kontracepcije.

Zdravnik vam bo dal kartico za bolnice, na kateri je pojasnjeno, zakaj ne smete zanositi med jemanjem zdravila Velsipity.

Če med jemanjem zdravila Velsipity zanosite, o tem takoj obvestite zdravnika. Zdravnik bo verjetno prekinil zdravljenje (glejte "Če ste prenehali jemati zdravilo Velsipity" v poglavju 3) in pred porodom opravljal preglede za spremljanje zdravja nerojenega otroka.

Dojenje

Med jemanjem zdravila Velsipity ne smete dojiti. Na ta način boste preprečili tveganje za neželene učinke pri dojenčku, saj zdravilo Velsipity lahko prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo Velsipity imelo vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Vendar pa ste lahko po jemanju zdravila Velsipity omotični. V tem primeru ne upravljajte vozil in strojev.

Zdravilo Velsipity vsebuje tartrazin (E102)

Barvilo v zdravilu Velsipity vsebuje tartrazin (E102), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Zdravilo Velsipity vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Velsipity

Zdravljenje z zdravilom Velsipity boste začeli pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem ulceroznega kolitisa. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kako jemati to zdravilo

- Priporočeni odmerek zdravila Velsipity je ena 2 mg tableta, ki jo vzamete enkrat na dan.
- Zdravilo Velsipity prve 3 dni jemljite skupaj s hrano. Zatem lahko zdravilo Velsipity vsak dan jemljete s hrano ali brez nje.
- Tableto pogoltnite celo z vodo. Tablete pred zaužitjem ne smete razpoloviti, zdrobiti ali žvečiti, saj to lahko spremeni količino zdravila, ki pride v telo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Velsipity, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Velsipity, kot bi smeli, takoj pokličite zdravnika ali pojdite v bolnišnico. S seboj vzemite ovojnjino zdravila in to navodilo za uporabo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Velsipity

- Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Velsipity, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če pa ste pozabili vzeti odmerek in je minil že ves dan, preskočite pozabljeni odmerek in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Velsipity

Ne prenehajte jemati zdravila Velsipity in ne spreminjajte odmerka brez predhodnega posvetovanja z zdravnikom. Če se zdravnik odloči, da začasno prekine vaše zdravljenje za več kot 7 zaporednih dni, morate zdravilo Velsipity prve 3 dni po ponovnem začetku jemanja zdravila jemati skupaj s hrano. Zatem lahko zdravilo Velsipity jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Če ponovno začnete jemati zdravilo Velsipity po prekinitvi zdravljenja, ki je trajala 7 zaporednih dni ali več, lahko pride do ponovnega pojava učinka na srčni utrip, ki se je morda pojavil ob prvem začetku zdravljenja, in morda vas bodo morali spremljati v bolnišnici ali na kliniki. Po prekinitvi zdravljenja, ki je trajala več kot 7 dni, zdravila Velsipity ne začnite jemati ponovno, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom.

Zdravilo Velsipity bo ostalo v vaši krvi še do 14 dni po prenehanju jemanja. Število belih krvnih celic (število limfocitov) lahko še do približno 2 tedna ostane nizko in v tem obdobju še vedno lahko pride do neželenih učinkov, ki so opisani v tem navodilu (glejte "Možni neželeni učinki" v poglavju 4).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Takoj obvestite zdravnika ali farmacevta, če opazite kateregakoli od spodaj navedenih neželenih učinkov, ki lahko postanejo resni:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bradikardija (počasno bitje srca)
- hipertenzija (visok krvni tlak)
- okužba sečil (okužba delov telesa, ki zbirajo in izločajo urin)
- okužba spodnjih dihal (okužba spodnjih dihalnih poti ali pljuč)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- atrioventrikularni blok (vrsta motnje srčnega ritma)
- makularni edem (otekanje makule, osrednjega dela mrežnice v ozadju očesa)

Drugi neželeni učinki

Takoj obvestite zdravnika, če opazite kateregakoli od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- limfopenija (nizke ravni limfocitov, vrste belih krvnih celic)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- hiperholesterolemija (visoke ravni holesterola v krvi)
- glavobol
- omotica
- zvišane ravni jetrnih encimov pri krvnih preiskavah, kar je lahko znak težav z delovanjem vaših jeter
- nevtropenija (nizke ravni nevtrofilcev, vrste belih krvnih celic)

- okvara vida

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Velsipity

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki, pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali so vidni znaki odpiranja.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Velsipity

- Učinkovina je etrasimod. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg etrasimoda v obliki etrasimod arginina.
- Druge pomožne snovi so:

Jedro tablete

magnezijev stearat (E470b), manitol (E421), mikrokristalna celuloza (E460i), natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

Obloga tablete

briljantno modro FCF (E133), indigotin (E132), tartrazin (E102), makrogol 4000 (E1521), poli(vinilalkohol) (E1203), smucek (E553b) in titanov dioksid (E171)

Izgled zdravila Velsipity in vsebina pakiranja

Zdravilo Velsipity 2 mg je zelena, okrogla, filmsko obložena tableta premera približno 6 mm, z oznako "ETR" na eni strani in "2" na drugi strani.

Velikosti pakiranja:

- plastenka s 30 filmsko obloženimi tabletami
- pretisni omoti z 28 filmsko obloženimi tabletami
- pretisni omoti z 98 filmsko obloženimi tabletami

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.