

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Velsipity 2 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera etrasymod z arginina w ilości odpowiadającej 2 mg etrasymodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 0,0156 mg tartrazyny (E102), będącej barwnikiem.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Zielona, okrągła tabletka powlekana o średnicy około 6 mm, z wytłoczonym napisem „ETR” po jednej stronie i „2” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Velsipity jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 16 lat i starszych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. *ulcerative colitis*, UC) o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi albo nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub lekiem biologicznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 2 mg etrasymodu przyjmowane raz na dobę.

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki, przepisana dawkę należy przyjąć o następnej zaplanowanej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej.

Przerwanie dawkowania

Jeśli leczenie zostanie przerwane na 7 lub więcej kolejnych dni, przy jego wznowieniu zaleca się przyjmowanie pierwszych 3 dawek z posiłkiem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania etrasymodu u pacjentów w podeszłym wieku powyżej 65 lat, z powodu dostępności ograniczonych danych i możliwości zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w tej populacji.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie należy stosować etrasymodu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności etrasymodu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat. Dane nie są dostępne.

Biorąc pod uwagę, że istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania etrasymodu u młodzieży w wieku 16 lat i starszej, etrasymod należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób o masie ciała poniżej 40 kg, ze względu na możliwość zwiększonej ekspozycji (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się podawanie etrasymodu z posiłkiem przez pierwsze 3 dni, aby złagodzić związane z początkiem leczenia potencjalne przejściowe działanie zmniejszające częstość akcji serca (patrz punkt 4.4). Etrasymod można następnie przyjmować niezależnie od posiłku (patrz punkt 5.2).

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy ich dzielić, kruszyć ani żuć, gdyż te sposoby podawania nie były badane w badaniach klinicznych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stan niedoboru odporności (patrz punkt 4.4).
- W ciągu ostatnich 6 miesięcy: zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar, przemijający napad niedokrwienności, niewyrównana niewydolność serca wymagająca hospitalizacji lub niewydolność serca klasy III/IV wg New York Heart Association (NYHA).
- W wywiadzie lub obecnie: blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia typu Mobitz II, zespół chorej zatoki lub blok zatokowo-predsionkowy. chyba że pacjent ma wszczepiony działający rozrusznik serca.
- Ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia, na przykład zapalenie wątroby lub gruźlica (patrz punkt 4.4).
- Aktywne nowotwory złośliwe.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- W okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bradyarytmia i opóźnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego

Rozpoczęcie leczenia etrasymodem

Przed rozpoczęciem leczenia etrasymodem u wszystkich pacjentów należy wykonać badanie EKG w celu oceny już istniejących zaburzeń czynności serca. Pacjentów z określonymi rozpoznanymi wcześniej schorzeniami należy monitorować po podaniu pierwszej dawki (patrz poniżej).

W przypadku ponownego rozpoczęcia leczenia po przerwie trwającej co najmniej 7 kolejnych dni można rozważyć powtórzenie wyjściowego badania EKG i (lub) monitorowanie pacjenta, w zależności od wyników pierwszej oceny, zmiany stanu zdrowia pacjenta oraz czasu trwania przerwy w leczeniu.

Rozpoczęcie leczenia etrasymodem może prowadzić do przejściowego zmniejszenia częstości akcji serca oraz opóźnień przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Rozpoczynając stosowanie etrasymodu u pacjentów leczonych lekiem beta-adrenolitycznym, należy zachować ostrożność ze względu na potencjalne działanie addycyjne zmniejszające częstość akcji serca. Podobną ostrożność należy zachować u pacjentów leczonych antagonistami kanału wapniowego, produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT oraz lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ia i III (patrz punkt 4.5), gdyż jednoczesne stosowanie tych substancji z etrasymodem może prowadzić do działania addycyjnego.

Przed rozpoczęciem stosowania etrasymodu może być konieczne tymczasowe przerwanie leczenia lekiem beta-adrenolitycznym, zależnie od spoczynkowej częstości akcji serca przed rozpoczęciem leczenia etrasymodem (patrz też punkt poniżej i punkt 4.5). Jeżeli przerwanie stosowania leku beta-adrenolitycznego zostanie uznane za konieczne, jego wznowienie będzie mogło nastąpić w zależności od czasu uzyskania wyjściowej częstości akcji serca. Leczenie lekiem beta-adrenolitycznym można rozpocząć u pacjentów otrzymujących stałe dawki etrasymodu.

Przed rozpoczęciem stosowania etrasymodu należy zasięgnąć porady kardiologa w celu oszacowania ogólnego stosunku korzyści do ryzyka oraz ustalenia najbardziej odpowiedniej strategii monitorowania u pacjentów z następującymi schorzeniami:

- znaczące wydłużenie odstępu QT ($QTcF \geq 450$ ms u mężczyzn, ≥ 470 ms u kobiet)
- zaburzenia rytmu serca wymagające stosowania leków przeciwarrytmicznych klasy Ia lub III
- niestabilna choroba niedokrwienna serca, zatrzymanie akcji serca w wywiadzie, choroba naczyń mózgowych (występująca wcześniej niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia) lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
- objawowa bradykardia w wywiadzie, nawracające omdlenia kardiogenne lub ciężki, nieleczony bezdech senny.

Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki u pacjentów z niektórymi towarzyszącymi chorobami serca

Ze względu na ryzyko przejściowego obniżenia częstości akcji serca po rozpoczęciu stosowania etrasymodu, u pacjentów ze spoczynkową częstością akcji serca < 50 uderzeń na minutę, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia [typu Mobitz I] albo zawałem mięśnia sercowego lub niewydolnością serca w wywiadzie zaleca się 4-godzinne monitorowanie pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów bradykardii po pierwszej dawce (patrz punkt 4.3).

W ciągu tych 4 godzin pacjentów należy monitorować, wykonując cogodzinny pomiar tętna i ciśnienia tętniczego. Przed rozpoczęciem i na koniec tego 4-godzinnego okresu zaleca się wykonanie badania EKG.

Zaleca się dodatkowe monitorowanie pacjentów, jeśli na końcu okresu 4-godzinnego:

- Częstość akcji serca wynosi < 45 uderzeń na minutę.
- Częstość akcji serca osiąga najniższą wartość po podaniu dawki, co wskazuje, że maksymalny spadek częstości akcji serca mógł jeszcze nie nastąpić.

- EKG wskazuje na nowy blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia lub wyższego.
- Odstęp QTc wynosi ≥ 500 ms.

W takich przypadkach należy podjąć odpowiednie postępowanie i kontynuować obserwację do czasu ustąpienia objawów/zmian. Jeśli konieczne jest wdrożenie leczenia, monitorowanie należy kontynuować przez noc, a po podaniu drugiej dawki etrasymodu należy powtórzyć 4-godzinny okres monitorowania.

Zakażenia

Ryzyko zakażeń

Etrasymod powoduje średnie zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej w przedziale od 43% do 55% wartości wyjściowych w ciągu 52 tygodni, z powodu odwracalnej sekwestracji limfocytów w tkankach limfoidalnych (patrz punkt 5.1). W związku z tym etrasymod może zwiększać podatność na zakażenia (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia od pacjenta należy uzyskać aktualne (to znaczy z ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) wyniki pełnej morfologii krwi, w tym oznaczenie liczby limfocytów.

W trakcie leczenia zaleca się również okresowe wykonywanie pełnej morfologii krwi. Jeśli zostanie potwierdzone, że bezwzględna liczba limfocytów wynosi $< 0,2 \times 10^9/l$, leczenie etrasymodem należy przerwać do momentu, aż wartość ta wzrośnie do $> 0,5 \times 10^9/l$, kiedy to można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia etrasymodem (patrz punkt 4.2).

Rozpoczęcie stosowania etrasymodu u pacjentów z jakimkolwiek czynnym zakażeniem należy opóźnić do czasu ustąpienia tej infekcji (patrz punkt 4.3).

Pacjentów należy poinstruować, aby niezwłocznie zgłaszali lekarzowi objawy zakażenia. U pacjentów, którzy w trakcie leczenia mają objawy zakażenia, należy wdrożyć skuteczne strategie diagnostyczne i terapeutyczne.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, należy rozważyć przerwanie stosowania etrasymodu.

Ponieważ resztkowe działanie farmakodynamiczne, w tym zmniejszenie liczby limfocytów obwodowych, może utrzymywać się do 2 tygodni po zaprzestaniu stosowania etrasymodu, przez cały ten okres należy kontrolować czy u pacjenta nie wystąpią zakażenia (patrz punkt 5.1).

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

PML to oportunistyczne wirusowe zakażenie mózgu wywoływane wirusem Johna Cunninghama, które zwykle występuje u pacjentów z obniżoną odpornością i może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. Typowe objawy PML są zróżnicowane; nasilają się w ciągu kilku dni lub tygodni i obejmują postępujące osłabienie jednej strony ciała lub niezdarność kończyn, zaburzenia widzenia oraz zmiany w myśleniu, pamięci i orientacji prowadzące do splątania i zmian osobowości.

PML zgłaszano u pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane, leczonych modulatorami receptorów sfingozyno-1-fosforanu (ang. *sphingosine-1-phosphate*, S1P), co powiązano z pewnymi czynnikami ryzyka (np. obniżoną odpornością, politerapią lekami immunosupresyjnymi). Lekarze powinni zachować czujność co do objawów klinicznych lub niewyjaśnionych objawów neurologicznych, które mogą wskazywać na PML. Jeśli istnieje podejrzenie PML, leczenie etrasymodem należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML za pomocą odpowiedniej oceny diagnostycznej.

W przypadku potwierdzenia PML etrasymod należy odstawić.

Lek przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub niesteroidowe leki immunosupresyjne stosowane przed rozpoczęciem leczenia etrasymodem lub jednocześnie

W badaniach klinicznych pacjenci otrzymujący etrasymod nie mogli być jednocześnie leczeni lekami przeciwnowotworowymi, immunomodulującymi ani niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi stosowanymi w leczeniu UC. W badaniach klinicznych jednoczesne stosowanie kortykosteroidów było dozwolone, jednak długoterminowe dane dotyczące stosowania jednocześnie etrasymodu i kortykosteroidów są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania etrasymodu z lekami przeciwnowotworowymi, immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi (w tym kortykosteroidami) ze względu na ryzyko addytywnego działania na układ odpornościowy podczas takiego leczenia (patrz punkt 4.5).

Przechodząc z leków immunosupresyjnych na etrasymod, należy wziąć pod uwagę czas trwania efektów oraz mechanizm działania, by uniknąć niezamierzonego addytywnego wpływu na układ odpornościowy. Konieczny może być odpowiedni okres wypłukiwania leku z organizmu.

Szczepienia

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności szczepionek u pacjentów przyjmujących etrasymod. Skuteczność szczepień podczas leczenia etrasymodem może być obniżona. Jeśli wymagane są szczepienia żywymi atenuowanymi szczepionkami, należy je podać co najmniej 4 tygodnie przed wdrożeniem etrasymodu. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe atenuowane drobnoustroje podczas leczenia etrasymodem i przez co najmniej 2 tygodnie po jego zakończeniu (patrz punkt 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia etrasymodem zaleca się uzupełnienie szczepień zgodnie z aktualnymi wytycznymi w tym względzie.

Uszkodzenie wątroby

U pacjentów otrzymujących etrasymod może nastąpić zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia etrasymodem od pacjenta należy uzyskać aktualne (to znaczy z ostatnich 6 miesięcy) wyniki badania krwi z oznaczeniem aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny.

Przy braku objawów klinicznych należy kontrolować aktywność aminotransferaz wątrobowych i stężenie bilirubiny w 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącu leczenia, a następnie okresowo.

U pacjentów, u których wystąpią objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby, w tym nudności, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, brak łaknienia albo żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu o niewyjaśnionej etiologii, należy wykonać badanie enzymów wątrobowych. W przypadku potwierdzenia znacznego uszkodzenia wątroby [na przykład 3-krotne przekroczenie górnej granicy normy (GGN) aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz 2-krotne przekroczenie GGN stężenia bilirubiny całkowitej] stosowanie etrasymodu należy przerwać.

Wznowienie leczenia będzie zależało od tego, czy zostanie ustalona inna przyczyna uszkodzenia wątroby, oraz od korzyści wynikających ze wznowienia leczenia etrasymodem w porównaniu z ryzykiem nawrotu zaburzeń czynności wątroby. Chociaż nie ma danych, które pozwalałyby ustalić, że u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby występuje zwiększone ryzyko podwyższonych parametrów dotyczących czynności wątroby podczas stosowania etrasymodu, u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy zachować ostrożność.

Podwyższone ciśnienie tętnicze

W badaniach klinicznych nadciśnienie tętnicze częściej zgłaszano u pacjentów leczonych etrasymodem niż u otrzymujących placebo (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia etrasymodem należy monitorować ciśnienie tętnicze i odpowiednio je leczyć.

Kobiety w wieku rozrodczym

Badania na zwierzętach wykazały, że etrasymod może powodować uszkodzenie płodu (patrz punkty 4.6 i 5.3). Ze względu na ryzyko dla płodu etrasymod jest przeciwwskazany w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o ryzyku dla płodu, muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego i muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 14 dni po jego zakończeniu (patrz punkt 4.6).

Obrzęk plamki żółtej

Modulatory receptora S1P, w tym etrasymod, są powiązane ze zwiększonym ryzykiem obrzęku plamki żółtej. U 0,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Velsipity zgłaszano przypadki obrzęku plamki żółtej z zaburzeniami lub bez zaburzeń czynności narządu wzroku.

U pacjentów z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej oka i (lub) współistniejącą chorobą siatkówki w wywiadzie istnieje zwiększone ryzyko obrzęku plamki żółtej podczas leczenia etrasymodem (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby u tych pacjentów przed rozpoczęciem leczenia etrasymodem przeprowadzić badanie okulistyczne, a w trakcie leczenia wykonywać badania kontrolne.

U pacjentów bez powyższych czynników ryzyka przeprowadzenie badania dna oka, w tym plamki żółtej, zaleca się w ciągu od 3 do 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia etrasymodem (przypadki zgłaszane podczas stosowania etrasymodu wystąpiły w tym przedziale czasowym) oraz w dowolnym momencie, jeśli podczas stosowania etrasymodu wystąpi zaburzenie widzenia.

Pacjentów z objawami wzrokowymi obrzęku plamki żółtej należy poddać badaniom, a w przypadku potwierdzenia należy przerwać leczenie etrasymodem. Podejmując decyzję dotyczącą ponownego rozpoczęcia leczenia etrasymodem po ustąpieniu objawów, należy uwzględnić potencjalne korzyści z leczenia i ryzyko dla danego pacjenta.

Nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych modulatorami receptora S1P zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych (w tym nowotworów złośliwych skóry). W razie zaobserwowania podejrzanej zmiany skórnej należy ją niezwłocznie poddać ocenie.

Ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, pacjentów leczonych etrasymodem należy przestrzec przed ekspozycją na światło słoneczne bez ochrony skóry. Pacjenci ci nie powinni być poddawani jednoczesnej terapii promieniowaniem UV-B ani fotochemioterapii PUVA.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

U pacjentów otrzymujących modulatory receptora S1P obserwowano rzadkie przypadki PRES. Jeśli u pacjenta leczonego etrasymodem wystąpią objawy neurologiczne lub psychiczne (np. deficyty poznawcze, zmiany w zachowaniu, korowe zaburzenia widzenia lub inne korowe objawy neurologiczne), objawy wskazujące na wzrost ciśnienia śródczaszkowego lub nagłe pogorszenie stanu neurologicznego, lekarz powinien niezwłocznie zlecić pełne badanie fizykalne i neurologiczne, jak również rozważyć obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego. Objawy zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii są zwykle odwracalne, ale mogą prowadzić do udaru niedokrwinnego lub krwawienia mózgowego. Opóźnienie w rozpoznaniu i leczeniu może skutkować trwałymi

następstwami neurologicznymi. W przypadku podejrzenia PRES należy wstrzymać leczenie etrasymodem.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi, polimorfizm CYP2C9

Nie należy stosować etrasymodu jednocześnie z produktem leczniczym lub skojarzeniem produktów leczniczych, które są umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami co najmniej dwóch spośród następujących enzymów CYP (CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4), ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na etrasymod (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania etrasymodu jednocześnie z produktem leczniczym lub skojarzeniem produktów leczniczych, które są umiarkowanymi lub silnymi induktorami co najmniej dwóch spośród następujących enzymów CYP (CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4), ze względu na ryzyko zmniejszonej ekspozycji na etrasymod (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania etrasymodu u pacjentów, u których wiadomo lub podejrzewa się, że występuje wolny metabolizm CYP2C9 (< 5% populacji), oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze będące umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP2C8 i (lub) CYP3A4 ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na etrasymod (patrz punkt 4.5).

Wpływ na układ oddechowy

U pacjentów leczonych modulatorami receptora S1P, w tym etrasymodem, obserwowano zmniejszenie bezwzględnej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) i natężonej pojemności życiowej (ang. *forced vital capacity*, FVC). U pacjentów z ciężkimi chorobami układu oddechowego (np. zwłóknieniem płuc, astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) etrasymod należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Substancje pomocnicze

Tartrazyna

Ten produkt leczniczy zawiera tartrazynę (E102), mogącą powodować reakcje alergiczne.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ inhibitorów CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4 na etrasymod

Jednoczesne stosowanie etrasymodu z flukonazolem w stanie stacjonarnym (umiarkowany inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) zwiększało ekspozycję (AUC) na etrasymod o 84%. Jednoczesne stosowanie etrasymodu z produktem leczniczym lub skojarzeniem produktów leczniczych, które są umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami co najmniej dwóch spośród następujących enzymów CYP (CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4) (np. flukonazolem), zwiększa ekspozycję na etrasymod i nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Wpływ induktorów CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4 na etrasymod

Jednoczesne stosowanie etrasymodu z ryfampicyną (silnym induktorem CYP3A4, umiarkowanym induktorem CYP2C8 i CYP2C9) zmniejszało ekspozycję (AUC) na etrasymod o 49%. Jednoczesne stosowanie etrasymodu z produktem leczniczym lub skojarzeniem produktów leczniczych, które są umiarkowanymi lub silnymi induktorami co najmniej dwóch spośród następujących izoenzymów CYP (CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4) (np. ryfampicyną, enzalutamidem), zmniejsza ekspozycję na etrasymod i nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Wpływ polimorfizmu izoenzymu CYP2C9

Ze względu na możliwość zwiększonej ekspozycji na etrasymod nie zaleca się jednoczesnego stosowania etrasymodu u pacjentów, u których wiadomo lub podejrzewa się, że występuje wolny metabolizm CYP2C9 (< 5% populacji), oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze będące umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP2C8 i (lub) CYP3A4 (patrz punkt 4.4).

Beta-adrenolityki i antagoniści kanału wapniowego

Nie badano wpływu rozpoczęcia terapii beta-adrenolitykami podczas leczenia etrasymodem w stałej dawce.

Nie badano wpływu jednoczesnego stosowania etrasymodu i antagonisty kanału wapniowego.

U pacjentów otrzymujących produkty lecznicze zmniejszające częstość akcji serca lub przewodzenie przedsionkowo-komorowe zaleca się ostrożność ze względu na potencjalny addytywny wpływ na zmniejszenie częstości akcji serca (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze przeciwartmyczne, produkty lecznicze wydłużające odstęp QT, produkty lecznicze mogące zmniejszać częstość akcji serca

Nie badano etrasymodu u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wydłużające odstęp QT.

Stosowanie przeciwartmicznych produktów leczniczych klasy Ia (np. chinidyny, prokainamidu) i klasy III (np. amiodaronu, sotalolu) było powiązane z częstoskurczem typu *torsades de pointes* u pacjentów z bradykardią. Jeśli leczenie etrasymodem jest rozważane u pacjentów przyjmujących przeciwartmiczne produkty lecznicze klasy Ia lub III, należy zasięgnąć porady kardiologa (patrz punkt 4.4).

Ze względu na potencjalny addytywny wpływ na częstość akcji serca, jeżeli rozważa się rozpoczęcie leczenia etrasymodem u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wydłużające odstęp QT, należy zasięgnąć porady kardiologa (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub niesteroidowe leki immunosupresyjne

Nie badano etrasymodu w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi, immunomodulującymi lub niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi. Należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego stosowania, ze względu na ryzyko addytywnego wpływu na układ odpornościowy podczas leczenia i w ciągu kilku tygodni po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).

Szczepienia

Skuteczność szczepień może być obniżona, jeśli zostaną one wykonane w trakcie leczenia etrasymodem lub w okresie do 2 tygodni po jego zakończeniu. Stosowanie szczepionek zawierających żywe atenuowane drobnoustroje może wiązać się z ryzykiem zakażenia i dlatego nie należy ich podawać w czasie leczenia etrasymodem i przez co najmniej 2 tygodnie po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce i farmakodynamice doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego 30 µg etynyloestradiolu i 150 µg lewonorgestrelu przy jednoczesnym stosowaniu z etrasymodem. Stosowanie etrasymodu wraz z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol i lewonorgestrel zwiększa AUC etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o około 24% i 32%.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u kobiet

Produkt leczniczy Velsipity jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.3). Przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest zatem uzyskanie ujemnego wyniku testu ciążowego oraz zapewnienie poradnictwa dotyczącego poważnego ryzyka dla płodu. Ze względu na czas potrzebny na eliminację etrasymodu z organizmu, po zakończeniu leczenia ryzyko dla płodu może się utrzymywać, dlatego kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia etrasymodem oraz przez co najmniej 14 dni po okresie leczenia (patrz punkt 4.4).

Konkretne działania zamieszczono również na liście kontrolnej dla fachowego personelu medycznego. Działania te należy wdrożyć przed przepisaniem etrasymodu pacjentkom oraz w trakcie leczenia.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania etrasymodu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Doświadczenie kliniczne z innym modulatorem receptorów sfingozyno-1-fosforanu wskazuje na dwukrotnie większe ryzyko poważnych wad wrodzonych przy stosowaniu leku w okresie ciąży, w porównaniu z częstością obserwowaną w populacji ogólnej. Na podstawie doświadczeń u ludzi etrasymod podawany w pierwszym trymestrze ciąży może powodować wady wrodzone. Ograniczone dane dotyczące stosowania etrasymodu u ludzi wskazują również na zwiększone ryzyko nieprawidłowego przebiegu ciąży.

W związku z tym produkt leczniczy Velsipity jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Stosowanie etrasymodu należy przerwać co najmniej 14 dni przed planowanym zajściem w ciążę (patrz punkt 4.4). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy natychmiast odstawić etrasymod. Należy udzielić porady medycznej dotyczącej ryzyka szkodliwego wpływu leczenia na płód oraz przeprowadzić badania kontrolne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy etrasymod przenika do mleka ludzkiego. Badanie na szczurach w okresie laktacji wykazało przenikanie etrasymodu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Etrasymod nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie oceniano wpływu etrasymodu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Etrasymod nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjenci, u których po przyjęciu etrasymodu wystąpią zawroty głowy, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu ustąpienia zawrotów (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęstsze działania niepożądane to limfopenia (11%) i ból głowy (7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych etrasymodem zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów (ang. *system organ class*, SOC) oraz kategorii częstości występowania. W obrębie każdej grupy SOC i określonej częstości, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Kategorie częstości występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie dróg moczowych ^a , zakażenie dolnych dróg oddechowych ^b	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia ^c	Neutropenia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipercholesterolemia ^d	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy	
Zaburzenia oka		Pogorszenie wzroku	Obrzęk płamki żółtej
Zaburzenia serca		Bradykardia ^e	Blok przedsionkowo-komorowy ^f
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	

^a Zakażenie układu moczowego obejmuje zakażenie układu moczowego i zapalenie pęcherza moczowego.

^b Zakażenie dolnych dróg oddechowych obejmuje zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc.

^c Limfopenia obejmuje limfopenię, zmniejszenie liczby limfocytów i zmniejszenie odsetka limfocytów.

^d Hipercholesterolemia obejmuje hipercholesterolemię i podwyższone stężenie cholesterolu we krwi.

^e Bradykardia obejmuje bradykardię i bradykardię zatokową. Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej.

^f Blok przedsionkowo-komorowy obejmuje blok typu Mobitz I pierwszego lub drugiego stopnia. Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Bradyarytmia

W badaniach ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12 w dniu rozpoczęcia leczenia u 1,5% pacjentów leczonych etrasymodem zgłoszono bradykardię jako działanie niepożądane. W 2. dniu bradykardię jako działanie niepożądane zgłoszono u 0,4% pacjentów leczonych etrasymodem. Bradykardię rejestrowano częściej w monitorowaniu EKG (patrz punkt 5.1).

W badaniach ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12 w dniu rozpoczęcia leczenia u 0,6% pacjentów leczonych etrasymodem zgłoszono blok AV pierwszego lub drugiego stopnia typu Mobitz I jako działanie niepożądane. Przypadki bloku AV były w większości przemijające i bezobjawowe. Wydłużenie odstępu PR było częściej rejestrowane w monitorowaniu EKG (patrz punkt 5.1).

Zakażenia

W badaniach ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12 ogólna częstość zakażeń oraz częstość ciężkich zakażeń u pacjentów leczonych etrasymodem była porównywalna z tą u pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 18,8% wobec 17,7% oraz 0,6% wobec 1,9%). Etrasymod zwiększał ryzyko wystąpienia zakażeń dróg moczowych i zakażeń dolnych dróg oddechowych (patrz Tabela 1).

Zmniejszenie liczby limfocytów i neutrofili we krwi

Etrasymod częściowo i odwracalnie blokuje zdolność limfocytów do opuszczania narządów limfatycznych, zmniejszając liczbę limfocytów we krwi obwodowej (patrz punkt 5.1). W badaniach ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12 odsetek pacjentów leczonych etrasymodem, u których liczba limfocytów była mniejsza niż $0,2 \times 10^9/l$, wynosił 3,5%. Zdarzenia te nie doprowadziły do przerwania leczenia. Etrasymod powodował odwracalne zmniejszenie liczby neutrofili; w badaniach ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12 odsetek pacjentów leczonych etrasymodem, u których liczba neutrofili była mniejsza niż $0,5 \times 10^9/l$, wynosił 0,2%. Zdarzenia te nie doprowadziły do przerwania leczenia.

Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych

W badaniach ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12 zwiększenie aktywności ALAT do wartości 5-krotnie i 3-krotnie wyższych niż górna granica normy (GGN) wystąpiło odpowiednio u 0,9% i 4,0% pacjentów leczonych etrasymodem.

U większości (75%) pacjentów z aktywnością ALAT większą niż 3-krotność GGN kontynuowano leczenie etrasymodem, a wartości ALAT wróciły do poziomu niższego niż 3-krotność GGN w trakcie leczenia.

Ogółem odsetek pacjentów leczonych etrasymodem, u których przerwano leczenie z powodu zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, wyniósł 0,4%.

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych obejmuje zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłową czynność wątroby, zaburzenia czynności wątroby, nieprawidłowy wynik badania czynnościowego wątroby oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz Tabela 1).

Podwyższone ciśnienie tętnicze

W badaniach klinicznych ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12 u pacjentów leczonych etrasymodem zaobserwowano średni wzrost skurczowego ciśnienia krwi od około 1 do 4 mm Hg i rozkurczowego ciśnienia krwi od około 1 do 2 mm Hg. Ten wzrost po raz pierwszy wykryto po 2 tygodniach leczenia i pozostawał on w podanym średnim zakresie wzrostów ciśnienia krwi przez cały okres leczenia. Nadciśnienie tętnicze zgłoszono jako działanie niepożądane u 2,1% pacjentów leczonych etrasymodem. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Obrzęk płamki żółtej

W badaniach klinicznych ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12 obrzęk płamki żółtej zgłoszono u 0,4% pacjentów leczonych etrasymodem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Pacjentów, u których nastąpiło przedawkowanie etrasymodu, należy monitorować pod kątem objawów bradykardii, co może obejmować monitoring całonocny. Należy regularnie mierzyć częstość akcji serca i ciśnienie krwi oraz wykonywać badania EKG. Nie ma swoistej odtrutki na etrasymod. Zmniejszenie częstości akcji serca wywołane etrasymodem można odwrócić przez pozajelitowe podanie atropiny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, modulatory receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1P), etrasymod; kod ATC: L04AE05

Mechanizm działania

Etrasymod jest modulatorem receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1P), który wiąże się z receptorami S1P₁, 4 i 5 (S1P_{1,4,5}) i jest zrównoważonym agonistą białka G i beta-arestyny w receptorze S1P₁. Etrasymod wykazuje niewielką aktywność wobec S1P₃ i nie wykazuje aktywności wobec S1P₂. Etrasymod częściowo i odwracalnie blokuje zdolność limfocytów do opuszczania narządów limfatycznych, zmniejszając liczbę limfocytów we krwi obwodowej i tym samym obniżając liczbę aktywowanych limfocytów w tkance.

Mechanizm działania etrasymodu w leczeniu UC jest nieznany, ale może obejmować zmniejszenie migracji limfocytów do miejsc zapalenia. Wywołane etrasymodem zmniejszenie liczby limfocytów w krążeniu obwodowym ma zróżnicowany wpływ na subpopulacje leukocytów, przy czym obserwuje się większy spadek liczby komórek zaangażowanych w adaptacyjną odpowiedź immunologiczną, o których wiadomo, że mają związek z patologią UC. Etrasymod ma minimalny wpływ na komórki zaangażowane we wrodzoną odpowiedź immunologiczną, które przyczyniają się do nadzoru immunologicznego.

Działanie farmakodynamiczne

Tętno i rytm serca

Etrasymod może powodować czasowe zmniejszenie częstości akcji serca i przewodzenia przedsionkowo-komorowego po rozpoczęciu leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.8). W 1. dniu u pacjentów z UC, którzy brali udział w badaniach ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12, 33% badanych miało bradykardię (nadir HR poniżej 60 uderzeń na minutę w ciągu pierwszych 4 godzin), natomiast 2,5% badanych miało znaczną bradykardię (nadir HR poniżej 50 uderzeń na minutę). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono tętna < 40 uderzeń na minutę po podaniu pierwszej dawki. Największy średni spadek częstości akcji serca obserwowano w 2. lub 3. godzinie po podaniu dawki. W 1. dniu średnia (SD) zmiana odstępu PR od stanu sprzed dawki do 4 godzin po podaniu etrasymodu wyniosła 5,5 ms (18,84). Wydłużenie odstępu PR > 200 ms zarejestrowano w EKG u 5,1% badanych, a wydłużenie wyższego stopnia (> 230 ms) u 1,8% badanych.

Zmniejszenie liczby limfocytów i neutrofili we krwi

W kontrolowanych badaniach klinicznych średnia liczba limfocytów uległa zmniejszeniu do około 50% wartości wyjściowej po 2 tygodniach (przybliżona średnia liczba limfocytów we krwi wyniosła $0,9 \times 10^9/l$), zgodnie z mechanizmem działania, a zmniejszona liczba limfocytów utrzymywała się podczas leczenia etrasymodem podawanym raz na dobę. W kontrolowanych badaniach klinicznych obserwowano zmniejszenie liczby neutrofili, średnia liczba neutrofili mieściła się na ogół w zakresie normy podczas leczenia etrasymodem. Zmniejszona liczba neutrofili utrzymywała się podczas leczenia etrasymodem i była odwracalna po przerwaniu leczenia.

We krwi obwodowej liczba komórek B [CD19⁺] i limfocytów T [CD3⁺], limfocytów T pomocniczych [CD3⁺CD4⁺] i limfocytów T cytotoksycznych [CD3⁺CD8⁺] się zmniejszyła, we wszystkich tych podzbiorach, natomiast liczba komórek NK (ang. *natural killer*) i monocytów pozostała bez zmian. Limfocyty T pomocnicze były bardziej wrażliwe na działanie etrasymodu niż limfocyty T cytotoksyczne.

Bezwzględna liczba limfocytów we krwi obwodowej wróciła do prawidłowego zakresu u 90% pacjentów w ciągu od 1 do 2 tygodni od zaprzestania leczenia, co ustalono na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego/farmakodynamicznego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność etrasymodu oceniano w 2 badaniach klinicznych z randomizacją (ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12), prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem pacjentów w wieku od 16 do 80 lat chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

W obu badaniach brali udział pacjenci, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na co najmniej jedną z następujących metod leczenia: doustne aminosalicylany, kortykosteroidy, tiopuryny, inhibitory kinaz janusowych (JAK) lub leki biologiczne (np. inhibitory TNF, antyintegryny, anty-IL12/23). U pacjentów włączonych do tych badań istniało potwierdzone endoskopowo i histopatologicznie UC, przy czym zasięg zmian chorobowych wynosił ≥ 10 cm od brzegu odbytu. Do badań tych włączono również pacjentów, u których choroba ograniczała się do zapalenia odbytnicy, pod warunkiem że spełniali oni wszystkie pozostałe kryteria włączenia.

Pacjenci zakwalifikowani do tych badań mieli wynik w zmodyfikowanej skali Mayo (ang. *modified Mayo score*, mMS) wynoszący od 4 do 9, przy czym wynik cząstkowy oceny endoskopowej (ang. *endoscopic subscore*, ES) wynosił co najmniej 2, a wynik cząstkowy obecności krwawienia z odbytu (ang. *rectal bleeding*, RB) co najmniej 1. Główna ocena opierała się na populacji z wynikiem w mMS od 5 do 9. Średni wiek pacjentów włączonych do obu badań wynosił 40 lat, przy czym 3 (0,4%) pacjentów było w wieku poniżej 18 lat, a 45 (6%) było w wieku 65 lat lub starszych; 57% stanowili mężczyźni, 82% osoby rasy białej, a 13% Azjaci.

Pacjenci biorący udział w tych badaniach mogli otrzymywać jednocześnie następujące leki stosowane w leczeniu UC: aminosalicylany podawane doustnie i (lub) kortykosteroidy podawane doustnie w stałych dawkach dobowych (prednizon ≤ 20 mg, budezonid ≤ 9 mg lub równoważną dawkę innego steroidu). Jednoczesne leczenie immunomodulatorami, lekami biologicznymi, 5-ASA podawanym doodbytniczo lub kortykosteroidami podawanymi doodbytniczo nie było dozwolone.

ELEVATE UC 52

ELEVATE UC 52 było badaniem typu „*treat-through*” (pacjenci kontynuowali leczenie przez cały okres badania, niezależnie od wyników terapii), w którym łącznie 433 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy leczonej etrasymodem w dawce 2 mg albo do grupy otrzymującej placebo doustnie raz na dobę. Pacjenci kontynuowali przypisane im leczenie przez cały czas trwania badania.

Na początku mediana wyniku w skali mMS u pacjentów włączonych do badania wynosiła 7, a u 8% pacjentów choroba ograniczała się do zapalenia odbytnicy. Łącznie 30% pacjentów było wcześniej leczonych lekami biologicznymi lub inhibitorami JAK; 14% pacjentów było wcześniej leczonych > 1 lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK, a 11% pacjentów antyintegrynami. Na początku badania 77% pacjentów otrzymywało doustne aminosalicylany, a 31% doustne kortykosteroidy.

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję kliniczną w 12. i 52. tygodniu, przy czym remisję kliniczną zdefiniowano jako wynik cząstkowy częstości oddawania stolca (ang. *stool frequency*, SF) wynoszący 0 (lub 1 z ≥ 1 -punktowym spadkiem w stosunku do wartości wyjściowej), wynik cząstkowy RB wynoszący 0 oraz wynik cząstkowy ES ≤ 1 (z wyłączeniem kruchości błony śluzowej). Drugorzędowe punkty końcowe

obejmowały odsetek pacjentów uzyskujących poprawę w ocenie endoskopowej, remisję objawową, wygojenie błony śluzowej, odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną bez kortykosteroidów i trwałą remisję kliniczną. Analizę pierwszorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w 12. i 52. tygodniu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią aktywnej choroby, zdefiniowaną jako wynik w skali mMS od 5 do 9 (patrz Tabela 2).

Spośród 433 pacjentów poddanych randomizacji 91,7% i 86,1% ukończyło 12. tydzień badania odpowiednio w grupie leczonej etrasymodem i w grupie przyjmującej placebo. Począwszy od 12. tygodnia pacjenci, u których nie nastąpiła poprawa w stosunku do wartości wyjściowych lub którzy spełnili kryteria progresji choroby, mogli przerwać leczenie według uznania badacza i wziąć udział w otwartym badaniu kontynuacyjnym. W tym badaniu typu *treat-through* 55,7% i 31,9% pacjentów ukończyło 52. tydzień odpowiednio w grupie leczonej etrasymodem i w grupie przyjmującej placebo.

U znacznie większego odsetka pacjentów w grupie leczonej etrasymodem uzyskano remisję kliniczną, poprawę w ocenie endoskopowej, remisję objawową i wygojenie błony śluzowej w 12. i 52. tygodniu, jak również remisję kliniczną bez kortykosteroidów i trwałą remisję kliniczną w 52 tygodniu, w porównaniu z placebo (patrz Tabela 2).

Tabela 2. Odsetek pacjentów, u których uzyskano punkty końcowe dotyczące skuteczności w 12. i 52. tygodniu badania ELEVATE UC 52

	Placebo N = 135		Etrasymod 2 mg N = 274		Różnica w leczeniu (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
Punkty końcowe w 12 tygodniu					
Remisja kliniczna ^b	10	7%	74	27%	20% (13%, 27%) ^l
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	9/93	10%	60/194	31%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	1/42	2%	14/80	18%	
Poprawa w ocenie endoskopowej ^c	19	14%	96	35%	21% (13%, 29%) ^l
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	17/93	18%	76/194	39%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	2/42	5%	20/80	25%	
Remisja objawowa ^d	29	22%	126	46%	25% (15%, 34%) ^l
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	22/93	24%	101/194	52%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	7/42	17%	25/80	31%	
Wygojenie błony śluzowej ^e	6	4%	58	21%	17% (11%, 23%) ^l
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani	6/93	7%	47/194	24%	

	Placebo N = 135		Etrasymod 2 mg N = 274		Różnica w leczeniu (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
inhibitorów JAK					
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	0/42	0%	11/80	14%	
Odpowiedź kliniczna^f	46	34%	171	62%	28% (19%, 38%)^l
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	35/93	38%	132/194	68%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	11/42	26%	39/80	49%	
Punkty końcowe w 52 tygodniu					
Remisja kliniczna^b	9	7%	88	32%	25% (18%, 32%)^l
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	7/93	8%	71/194	37%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	2/42	5%	17/80	21%	
Poprawa w ocenie endoskopowej^c	14	10%	102	37%	27% (19%, 34%)^l
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	12/93	13%	78/194	40%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	2/42	5%	24/80	30%	
Remisja objawowa^d	25	19%	119	43%	25% (16%, 34%)^l
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	19/93	20%	97/194	50%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	6/42	14%	22/80	28%	
Wygojenie błony śluzowej^e	11	8%	73	27%	18% (11%, 25%)^l
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	10/93	11%	55/194	28%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	1/42	2%	18/80	23%	
Odpowiedź kliniczna^f	31	23%	132	48%	25% (16%, 34%)^l

	Placebo N = 135		Etrasymod 2 mg N = 274		Różnica w leczeniu (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	25/93	27%	103/194	53%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	6/42	14%	29/80	36%	
Trwała remisja kliniczna^g	3	2%	49	18%	16% (11%, 21%)^l
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	2/93	2%	41/194	21%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	1/42	2%	8/80	10%	
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów^h	9	7%	88	32%	25% (18%, 32%)^l
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	7/93	8%	71/194	37%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	2/42	5%	17/80	21%	
Kliniczna remisja bez kortykosteroidów u pacjentów leczonych kortykosteroidami na początku badaniaⁱ	3/40	8%	27/87	31%	23% (10%, 36%)^l
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	2/26	8%	22/59	37%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	1/14	7%	5/28	18%	
Remisja objawowa bez kortykosteroidów^j	25	19%	119	43%	25% (16%, 34%)^l
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	19/93	20%	97/194	50%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	6/42	14%	22/80	28%	
Poprawa w ocenie endoskopowej bez kortykosteroidów^k	14	10%	101	37%	26% (19%, 34%)^l
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	12/93	13%	78/194	40%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	2/42	5%	23/80	29%	

- ^a Różnica w leczeniu (skorygowana o czynniki stratyfikacji: wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne lub inhibitory JAK, stosowanie kortykosteroidów na początku badania oraz wyjściowa grupa mMS).
- ^b Remisję kliniczną zdefiniowano jako wynik cząstkowy SF równy 0 (lub 1 przy spadku o ≥ 1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej), wynik cząstkowy RB równy 0 oraz $ES \leq 1$ (z wyłączeniem kruchości błony śluzowej).
- ^c Poprawę w ocenie endoskopowej zdefiniowano jako $ES \leq 1$ (z wyłączeniem kruchości błony śluzowej).
- ^d Remisję objawową zdefiniowano jako wynik cząstkowy SF równy 0 (lub 1 przy spadku o ≥ 1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej) i wynik cząstkowy RB równy 0.
- ^e Wygojenie błony śluzowej zdefiniowano jako $ES \leq 1$ (z wyłączeniem kruchości błony śluzowej) z remisją histologiczną (wynik w skali Geboesa $< 2,0$, wskazujący na brak neutrofili w kryptach nabłonka lub blaszce właściwej, brak wzrostu liczby eozynofili, brak zniszczenia krypt, brak nadżerek, owrzodzeń i tkanki ziarninowej).
- ^f Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku w skali mMS o ≥ 2 punkty i $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz zmniejszenie wyniku cząstkowego RB o ≥ 1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub uzyskanie wyniku cząstkowego RB ≤ 1 .
- ^g Trwałą remisję kliniczną zdefiniowano jako remisję kliniczną zarówno w 12. tygodniu, jak i w 52. tygodniu.
- ^h Remisję kliniczną bez kortykosteroidów zdefiniowano jako remisję kliniczną w 52. tygodniu bez stosowania kortykosteroidów przez co najmniej 12 tygodni bezpośrednio przed 52 tygodniem.
- ⁱ Remisję kliniczną bez kortykosteroidów wśród pacjentów leczonych kortykosteroidami na początku badania zdefiniowano jako remisję kliniczną w 52. tygodniu bez stosowania kortykosteroidów przez co najmniej 12 tygodni bezpośrednio przed 52 tygodniem wśród pacjentów leczonych kortykosteroidami na początku badania.
- ^j Remisję objawową bez kortykosteroidów zdefiniowano jako wynik cząstkowy SF równy 0 (lub 1 przy spadku o ≥ 1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej) oraz wynik cząstkowy RB równy 0 przez co najmniej 12 tygodni bezpośrednio przed tygodniem 52.
- ^k Poprawę w ocenie endoskopowej bez kortykosteroidów zdefiniowano jako $ES \leq 1$ (z wyłączeniem kruchości błony śluzowej) przez co najmniej 12 tygodni bezpośrednio przed tygodniem 52.
- ^l $p < 0,001$

Dodatkowa analiza u pacjentów z wynikiem w skali mMS wynoszącym 4

Wyniki skuteczności leczenia pacjentów z wynikiem w skali mMS wynoszącym 4 (w tym wynikiem cząstkowym $ES \geq 2$ i $RB \geq 1$) były spójne z wynikami analizy pierwszorzędowych punktów końcowych.

Choroba ograniczona do zapalenia odbytnicy

U większego odsetka pacjentów, u których na początku badania choroba ograniczała się do zapalenia odbytnicy, leczonych etrasymodem uzyskano remisję kliniczną, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, w 12. tygodniu (46% wobec 29%) i w 52. tygodniu (42% wobec 14%).

Poprawa objawowa we wczesnym okresie leczenia

W 2. tygodniu (podczas pierwszej wizyty w ramach badania) u większego odsetka pacjentów leczonych etrasymodem, w porównaniu z placebo, uzyskano remisję objawową (16% wobec 11%). W 4. tygodniu u większego odsetka pacjentów leczonych etrasymodem, w porównaniu z placebo, uzyskano całkowitą remisję objawową (11% wobec 4%), zdefiniowaną jako wynik cząstkowy SF równy 0 oraz wynik cząstkowy RB równy 0.

Ocena endoskopowa i histopatologiczna

Normalizację endoskopowego wyglądu błony śluzowej (remisję w ocenie endoskopowej) zdefiniowano jako wynik cząstkowy ES wynoszący 0. U większego, w porównaniu z placebo, odsetka pacjentów leczonych etrasymodem uzyskano remisję w ocenie endoskopowej w 12. tygodniu (15% wobec 4%), 52. tygodniu (26% wobec 6%) oraz zarówno w 12. tygodniu, jak i 52. tygodniu (11% wobec 2%).

Remisję w ocenie endoskopowej oraz wynik badania histopatologicznego w skali Geboesa wynoszący $< 2,0$ (który wskazuje na brak neutrofili w kryptach lub blaszce właściwej i brak zwiększenia liczby eozynofili, brak zniszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń i tkanki ziarninowej) uzyskano u większego odsetka pacjentów leczonych etrasymodem w porównaniu z placebo w 12. tygodniu (11% wobec 2%) i 52. tygodniu (18% wobec 5%).

Ból brzucha i parcie na stolec

W 12. tygodniu u większego odsetka pacjentów leczonych etrasymodem, w porównaniu z placebo, ustąpił ból brzucha (27% wobec 13%) i parcie na stolec (19% wobec 7%). W 52. tygodniu u większego odsetka pacjentów leczonych etrasymodem, w porównaniu z placebo, ustąpił ból brzucha (22% wobec 7%) i parcie na stolec (19% wobec 8%).

Kwestionariusz choroby zapalnej jelit (ang. inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)

Pacjenci leczeni etrasymodem wykazali większą poprawę w zakresie całkowitego wyniku IBDQ w stosunku do wartości wyjściowej, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Zmiany całkowitego wyniku IBDQ w 12. tygodniu, w stosunku do wartości wyjściowej, u pacjentów leczonych etrasymodem w porównaniu z placebo wyniosły odpowiednio 42,8 i 27,4, a zmiany całkowitego wyniku IBDQ w 52. tygodniu, w stosunku do wartości wyjściowej, w grupie leczonej etrasymodem w porównaniu z placebo wyniosły odpowiednio 55,8 i 38,1.

ELEVATE UC 12

W badaniu ELEVATE UC 12, 354 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy leczonej etrasymodem w dawce 2 mg albo do grupy otrzymującej placebo doustnie raz na dobę.

Na początku mediana wyniku w skali mMS u pacjentów włączonych do badania wynosiła 7, przy czym u 5,6% pacjentów wynik w skali mMS wynosił 4, u 67% zawierał się w zakresie od 5 do 7 (umiarkowana postać czynnej choroby), a u 27,4% wynik w skali mMS wynosił > 7 (ciężka postać czynnej choroby). U 8% pacjentów włączonych do badania choroba ograniczała się do zapalenia odbytnicy. Łącznie 33% pacjentów było wcześniej leczonych lekami biologicznymi lub inhibitorami JAK; łącznie 18% pacjentów było wcześniej leczonych > 1 lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK, a 12% antyintegrynami. Na początku badania 83% pacjentów otrzymywało doustne aminosalicylany, a 28% pacjentów doustne kortykosteroidy.

Spośród 354 pacjentów poddanych randomizacji 89,5% i 88,8% ukończyło 12. tydzień badania odpowiednio w grupie leczonej etrasymodem i w grupie przyjmującej placebo.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję kliniczną w 12. tygodniu. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek pacjentów, u których w 12. tygodniu uzyskano poprawę w ocenie endoskopowej, remisję objawową, wygojenie błony śluzowej i odpowiedź kliniczną. Analizę pierwszorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w 12. tygodniu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią czynnej choroby, zdefiniowaną jako wynik w skali mMS wynoszący od 5 do 9 (patrz tabela 3).

U znacznie większego odsetka pacjentów w grupie leczonej etrasymodem uzyskano remisję kliniczną, poprawę w ocenie endoskopowej, remisję objawową i wygojenie błony śluzowej w 12. tygodniu, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz tabela 3).

Tabela 3. Odsetek pacjentów, u których uzyskano punkty końcowe dotyczące skuteczności w 12 tygodniu w badaniu ELEVATE UC 12

Punkty końcowe	Placebo N = 112		Etrasymod 2 mg N = 222		Różnica w leczeniu (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
Remisja kliniczna^b	17	15%	55	25%	10% (1%, 18%)^g
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	12/74	16%	41/148	28%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	5/38	13%	14/74	19%	
Poprawa w ocenie	21	19%	68	31%	12%

endoskopowej^c					(3%, 21%)^g
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	14/74	19%	51/148	35%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	7/38	18%	17/74	23%	
Remisja objawowa^d	33	30%	104	47%	17% (7%, 28%)^g
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	23/74	31%	73/148	49%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	10/38	26%	31/74	42%	
Wygojenie błony śluzowej^e	10	9%	36	16%	7% (1%, 14%)^g
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	8/74	11%	28/148	19%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	2/38	5%	8/74	11%	
Odpowiedź kliniczna^f	46	41%	138	62%	21% (10%, 32%)^h
Nie stosowano wcześniej leków biologicznych ani inhibitorów JAK	32/74	43%	97/148	66%	
Stosowano wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK	14/38	37%	41/74	55%	

^a Różnica w leczeniu (skorygowana o czynniki stratyfikacji: wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne lub inhibitory JAK, stosowanie kortykosteroidów na początku badania oraz wyjściowa grupa mMS).

^b Remisję kliniczną zdefiniowano jako wynik cząstkowy SF równy 0 (lub 1 przy spadku o ≥ 1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej), wynik cząstkowy RB równy 0 oraz ES ≤ 1 (z wyłączeniem kruchości błony śluzowej).

^c Poprawę w ocenie endoskopowej zdefiniowano jako ES ≤ 1 (z wyłączeniem kruchości błony śluzowej).

^d Remisję objawową zdefiniowano jako wynik cząstkowy SF równy 0 (lub 1 przy spadku o ≥ 1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej) i wynik cząstkowy RB równy 0.

^e Wygojenie błony śluzowej zdefiniowano jako ES ≤ 1 (z wyłączeniem kruchości błony śluzowej) z remisją histologiczną (wynik w skali Geboesa $< 2,0$, wskazujący na brak neutrofilów w kryptach nabłonka lub blaszce właściwej, brak wzrostu liczby eozynofili, brak zniszczenia krypt, brak nadżerek, owrzodzeń i tkanki ziarninowej).

^f Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku w skali mMS o ≥ 2 punkty i $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz zmniejszenie wyniku cząstkowego RB o ≥ 1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub uzyskanie wyniku cząstkowego RB ≤ 1 .

^g $p < 0,05$

^h $p < 0,001$

Dodatkowa analiza u pacjentów z wynikiem w skali mMS wynoszącym 4

Wyniki skuteczności leczenia pacjentów z wynikiem w skali mMS wynoszącym 4 (w tym wynikiem cząstkowym ES ≥ 2 i RB ≥ 1) były spójne z wynikami analizy pierwszorzędowych punktów końcowych.

Choroba ograniczona do zapalenia odbytnicy

U większego odsetka pacjentów leczonych etrasymodem, u których na początku badania choroba ograniczała się do zapalenia odbytnicy, uzyskano remisję kliniczną, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, w 12. tygodniu (39% wobec 8%).

Poprawa objawowa we wczesnym okresie leczenia

W 4. tygodniu u większego odsetka pacjentów leczonych etrasymodem, w porównaniu z placebo, uzyskano remisję objawową (28% wobec 16%) oraz całkowitą remisję objawową (12% wobec 4%), zdefiniowaną jako wynik cząstkowy SF równy 0 i wynik cząstkowy RB równy 0.

Ocena endoskopowa i histopatologiczna

Normalizację endoskopowego wyglądu błony śluzowej (remisję w ocenie endoskopowej) zdefiniowano jako wynik cząstkowy ES wynoszący 0. U większego, w porównaniu z placebo, odsetka pacjentów leczonych etrasymodem uzyskano remisję w ocenie endoskopowej do 12. tygodnia (17% wobec 8%).

Remisję w ocenie endoskopowej oraz wynik badania histopatologicznego w skali Geboesa wynoszący $< 2,0$ (który wskazuje na brak neutrofili w kryptach lub blaszce właściwej i brak zwiększenia liczby eozynofili, brak zniszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń lub tkanki ziarninowej) uzyskano u większego odsetka pacjentów leczonych etrasymodem w porównaniu z placebo w 12. tygodniu (10% wobec 5%).

Ból brzucha i parcie na stolec

W 12. tygodniu u większego odsetka pacjentów leczonych etrasymodem, w porównaniu z placebo, ustąpił ból brzucha (32% wobec 18%) i parcie na stolec (21% wobec 12%).

Kwestionariusz choroby zapalnej jelit (IBDQ, ang. inflammatory bowel disease questionnaire)

Pacjenci leczeni etrasymodem wykazali większą poprawę w zakresie całkowitego wyniku IBDQ w stosunku do wartości wyjściowej, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Zmiany całkowitego wyniku IBDQ w 12. tygodniu, w stosunku do wartości wyjściowej, u pacjentów leczonych etrasymodem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo wyniosły odpowiednio 47,5 i 30,2.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań etrasymodu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu UC (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej etrasymodu wartości C_{max} i AUC zwiększały się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w badanym zakresie dawek (od 0,1 mg do 5 mg). Po podaniu wielokrotnym średnie wartości C_{max} i AUC wzrosły nieco bardziej niż proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,7 mg do 2 mg. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 7 dni przy dawkowaniu 2 mg raz na dobę, ze średnią wartością C_{max} wynoszącą 113 ng/ml i AUC_{tau} wynoszącą 2163 h·ng/ml. Szacowany współczynnik kumulacji etrasymodu w stanie stacjonarnym wynosi mniej więcej od 2 do 3 razy. Farmakokinetyka etrasymodu jest podobna u osób zdrowych i osób z UC.

Wchłanianie

Czas (T_{max}) do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) po doustnym podaniu etrasymodu w postaci leku o natychmiastowym uwalnianiu wynosi około 4 godzin (zakres od 2 do 8 godzin). Wchłanianie etrasymodu jest znaczne, co wynika z jego dużej przenikalności i obserwacji stosunkowo niewielkiej ilości niezmienionego etrasymodu wydalanego z kałem (11,2% podanej dawki znakowanej radioaktywnie).

Wpływ pokarmu

Spożycie pokarmu może powodować nieznaczne opóźnienie wchłaniania (mediana T_{max} wzrastała o 2 godziny). Jedzenie nie ma wpływu na parametry ekspozycji na etrasymod (C_{max} i AUC), dlatego etrasymod może być podawany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Etrasymod ulega dystrybucji do tkanek organizmu przy średniej objętości dystrybucji po podaniu doustnym (V_z/F) wynoszącej 66 l. Etrasymod w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza ludzkiego (97,9%), przede wszystkim z albuminą, i jest dystrybuowany głównie w osoczu krwi (pełnej), przy czym stosunek zawartości we krwi do zawartości w osoczu wynosi 0,7.

Metabolizm

Etrasymod jest w znacznym stopniu metabolizowany przez CYP2C8 (38%), CYP2C9 (37%) i CYP3A4 (22%), z niewielkim udziałem CYP2C19 i CYP2J2. Głównym składnikiem krążącym w osoczu jest etrasymod w postaci niezmienionej oraz główne metabolity M3 i M6. Etrasymod ma przeważający (> 90%) udział w farmakologii receptorów 51P. Etrasymod jest silnie metabolizowany przez utlenianie, dehydrogenację i koniugację za pośrednictwem UDP-glukuronylotransferaz (UGT) i sulfotransferaz.

Etrasymod nie jest substratem transporterów P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 ani OCT1/2. Istnieje małe prawdopodobieństwo, aby produkty lecznicze będące inhibitorami tych transporterów wpływały na farmakokinetykę etrasymodu.

Eliminacja

Po podaniu doustnym pozorny klirens doustny w stanie stacjonarnym (CL/F) wynosił około 1 l/godz. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) etrasymodu w osoczu wynosi około 30 godzin.

Wydalanie

Etrasymod jest wydalany głównie przez wątrobę, przy czym 82% całkowitej dawki znakowanej radioaktywnie odzyskuje się z kałem, a 4,89% z moczem. Etrasymod w postaci niezmienionej był wykrywany wyłącznie w kale (ale nie w moczu).

Wpływ etrasymodu na inne produkty lecznicze

Badania *in vitro* wskazują, że przy zalecanej dawce 2 mg raz na dobę istnieje małe prawdopodobieństwo, aby etrasymod wykazywał klinicznie istotny potencjał interakcji z CYP lub transporterami błonowymi.

Farmakokinetyka w przypadku szczególnych grup pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, gdyż wartości C_{max} i AUC były porównywalne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2). Kohorta z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek obejmowała 2 pacjentów z $eGFR \leq 29$ ml/min (nie poddawanych hemodializie) oraz 6 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy przeszli hemodializę przed podaniem etrasymodu. Nie oceniano wpływu hemodializy wykonanej po podaniu etrasymodu.

Zaburzenia czynności wątroby

Etrasymod jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Całkowite wartości AUC etrasymodu w przypadku badanej pojedynczej dawki wynoszącej 2 mg są odpowiednio o 13%, 29% i 57% wyższe u osób z łagodnymi,

umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby niż u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały, że wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę etrasymodu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat [40 (3,7%) pacjentów było w wieku ≥ 65]. Nie ma znaczącej różnicy w farmakokinetyce u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Masa ciała

U pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg różnice w masie ciała nie zmieniają ekspozycji ogólnoustrojowej na etrasymod podawany w dawce 2 mg w stopniu znaczącym klinicznie. U pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg przewiduje się około 1,5-krotne zwiększenie ekspozycji (patrz punkt 4.2).

Płeć, rasa i pochodzenie etniczne

Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że płeć, rasa i pochodzenie etniczne nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę etrasymodu.

Dzieci i młodzież

Analiza farmakokinetyki populacyjnej przewidywała podobną ekspozycję na etrasymod u osób dorosłych i starszych nastolatków (w wieku od 16 do < 18 lat) z UC.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania etrasymodu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie ujawniają szczególnego zagrożenia związanego ze stosowaniem etrasymodu u ludzi, z następującym wyjątkiem: w trwających 3 i 9 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u psów, przy ekspozycji stanowiącej ≥ 24 -krotność ekspozycji u człowieka po dawce zalecanej dla ludzi (ang. *recommended human dose*, RHD), w oparciu o AUC, obserwowano zmiany w tętnicach lewej komory (hipertrofia/hiperplazja błony środkowej). Znaczenie tej obserwacji dla ludzi jest nieznane. Ponadto ekspozycję na najliczniej występujące metabolity ludzkie (M3 i M6) badano wyłącznie u szczurów. Znaczenie dla ludzi jest niepewne.

Szkodliwy wpływ na płodność i reprodukcję

Etrasymod nie wpływał na płodność samców ani samic szczurów aż do najwyższej badanej dawki, co stanowi w przybliżeniu 467-krotność marginesu ekspozycji w oparciu o ekspozycję ogólnoustrojową u ludzi przy RHD w przypadku samców i 21-krotność w przypadku samic.

Codziennie podawanie etrasymodu ciężarnym samicom szczura i królika w okresie organogenezy powodowało utratę zarodka po implantacji, co skutkowało odpowiednio mniejszą liczbą żywych płodów, oraz powodowało wady rozwojowe i zmiany patologiczne narządów zewnętrznych, trzewnych i (lub) szkieletowych płodu przy braku toksycznego działania na organizm matki. Wady rozwojowe obserwowano przy najniższej badanej dawce u szczurów, przy czym wartość AUC w osoczu matki była około 5 razy większa niż u ludzi przy RHD. Ekspozycja przy dawce niepowodującej działań niepożądanych (2 mg/kg/dobę) u królików była około 0,8 razy większa niż u ludzi przy RHD wynoszącej 2 mg/dobę.

Po codziennym doustnym podawaniu etrasymodu samicom szczura w okresie ciąży i laktacji zaobserwowano zmniejszenie średniej masy ciała potomstwa, niższą żywotność potomstwa oraz zmniejszoną płodność i zdolności reprodukcyjne (mniejszą liczbę zagnieżdżeń oraz większą utratę zarodków przed implantacją) u potomstwa F1. Ekspozycja w osoczu (AUC) u matek przy najmniejszej badanej dawce była równoważna (1,1-krotność) ekspozycji u ludzi przy RHD. Etrasymod wykryto w osoczu potomstwa F1, co wskazuje na ekspozycję poprzez mleko karmiącej matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Magnezu stearynian (E470b)
Mannitol (E421)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka tabletki

Lak glinowy błękitu brylantowego FCF (E133)
Lak glinowy indygokarminy (E132)
Lak glinowy tartrazyny (E102)
Makrogol 4000 (E1521)
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) zamknięta polipropylenową nakrętką, ze środkiem osuszającym zintegrowanym bezpośrednio z nakrętką. Opakowanie zawiera 30 tabletek powlekanych.

Blistry aluminiowe laminowane folią z orientowanego poliamidu (oPA) i ze zintegrowaną warstwą osuszającą (HDPE/LDPE), z podkładem aluminium/LDPE. Opakowanie zawiera 28 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lutego 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
Wielka Brytania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem etrasymodu do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym krajowym organem rejestracyjnym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Głównym celem programu jest zwiększenie świadomości istotnych zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego, zwłaszcza w odniesieniu do obrzęku płamki żółtej, objawowej bradykardii (w tym zaburzeń przewodzenia), ciężkich zakażeń oportunistycznych, nowotworów złośliwych, toksycznego działania na zarodek i płód, poważnego uszkodzenia wątroby oraz zdarzeń neurologicznych: zespołu odwracalnej encefalopatii tylnej lub drgawek.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym etrasymod jest wprowadzony do obrotu, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego i mające przepisywać etrasymod będą miały dostęp do następującego pakietu edukacyjnego lub go otrzymają:

- lista kontrolna przeznaczona dla fachowego personelu medycznego
- przewodnik dla pacjenta/opiekuna
- karta pacjenta zawierająca informacje na temat ciąży.

Lista kontrolna przeznaczona dla fachowego personelu medycznego

Lista kontrolna przeznaczona dla fachowego personelu medycznego powinna zawierać następujące kluczowe informacje:

Przed podaniem pierwszej dawki

Wykazy badań i kontroli, które należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia etrasymodem:

- U wszystkich pacjentów należy wykonać badanie elektrokardiograficzne (badanie EKG) w celu oceny zaburzeń czynności serca.
- Nie należy stosować etrasymodu u pacjentów:
 - u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar, przemijający napad niedokrwienności, niewyrównana niewydolność serca wymagająca hospitalizacji lub niewydolność serca klasy III/IV według New York Heart Association (NYHA).
 - ze stwierdzonym w wywiadzie lub obecnie blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia typu Mobitz II, zespołem chorej zatoki lub blokiem zatokowo-predsionkowym – chyba że pacjent ma wszczepiony działający rozrusznik serca.
- Pacjenci z objawową bradykardią i innymi chorobami serca powinni zasięgnąć porady kardiologa w celu ustalenia ogólnego stosunku korzyści do ryzyka i najodpowiedniejszej strategii monitorowania.
- Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie etrasymodem u pacjentów przyjmujących leki zmniejszające częstość akcji serca.
- Nie należy stosować etrasymodu u pacjentów z czynnymi zakażeniami oraz u pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 4 tygodni zostali zaszczepieni szczepionkami zawierającymi żywe atenuowane drobnoustroje.
- Należy uzyskać wyniki aktualnej pełnej morfologii krwi, w tym liczby limfocytów.
 - Nie należy stosować etrasymodu u pacjentów, u których bezwzględna liczba limfocytów wynosi $< 0,2 \times 10^9/l$.
- Należy uzyskać aktualne wyniki badania krwi z oznaczeniem aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny.
 - Nie wolno stosować etrasymodu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążowego. Pacjentki muszą zostać poinformowane o zagrożeniu dla płodu. Wszystkim pacjentkom w wieku rozrodczym należy przekazać kartę pacjenta zawierającą informacje na temat ciąży.
 - Nie wolno stosować etrasymodu w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących skutecznych metod antykoncepcji.

- Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej oka i (lub) współistniejącą chorobą siatkówki w wywiadzie, u których występuje zwiększone ryzyko obrzęku plamki żółtej, zostali poddani badaniu okulistycznemu przed rozpoczęciem leczenia.
 - Nie należy stosować etrasymodu u pacjentów z obrzękiem plamki żółtej.

Działania monitorujące w trakcie leczenia i po nim:

- Po pierwszej dawce zaleca się monitorowanie pacjentów ze spoczynkową częstością akcji serca < 50 uderzeń na minutę, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia [typu Mobitz I] albo zawałem mięśnia sercowego lub niewydolnością serca:
 - 4-godzinne monitorowanie pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów bradykardii (w tym zawrotów głowy) i cogodzinny pomiar tętna i ciśnienia krwi. Przed rozpoczęciem i na koniec tego 4-godzinnego okresu zaleca się wykonanie badania EKG.
- Zaleca się dodatkowe monitorowanie pacjentów, jeśli na końcu okresu 4-godzinnego:
 - Częstość akcji serca wynosi < 45 uderzeń na minutę.
 - Częstość akcji serca osiąga najniższą wartość po podaniu dawki, co wskazuje, że maksymalny spadek częstości akcji serca mógł jeszcze nie nastąpić.
 - Badanie EKG wskazuje na nowy blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub wyższego stopnia.
 - Odstęp QTc wynosi ≥ 500 ms.
- Zalecenie regularnego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi w trakcie leczenia.
- W przypadku ponownego rozpoczęcia leczenia po przerwie trwającej 7 lub więcej kolejnych dni można rozważyć powtórzenie wyjściowego zapisu EKG i (lub) monitorowanie pacjenta w zależności od wyników pierwszej oceny, zmiany stanu zdrowia pacjenta oraz czasu trwania przerwy.
- Zalecenie okresowego wykonywania badania pełnej morfologii krwi w trakcie leczenia.
- Przerwanie leczenia jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie.
- Lekarze powinni być czujni na objawy kliniczne lub niewyjaśnione objawy neurologiczne, które mogą wskazywać na postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). W przypadku podejrzenia PML należy przerwać leczenie etrasymodem do czasu wykluczenia PML w wyniku odpowiedniej oceny diagnostycznej.
- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania etrasymodu z lekami przeciwnowotworowymi, immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi (w tym kortykosteroidami) ze względu na ryzyko addytywnego działania na układ odpornościowy podczas takiego leczenia.
- Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe atenuowane drobnoustroje przez co najmniej 2 tygodnie po zaprzestaniu leczenia etrasymodem.
- Należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo. Należy odstawić etrasymod po potwierdzeniu znacznego uszkodzenia wątroby.
- Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby nie dopuścić do zajścia w ciążę podczas leczenia i przez co najmniej 14 dni po zaprzestaniu stosowania etrasymodu. Testy ciążowe należy powtarzać regularnie. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy natychmiast odstawić etrasymod.
- U pacjentów z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej oka i (lub) współistniejącą chorobą siatkówki w wywiadzie należy **regularnie** wykonywać badanie okulistyczne. Badanie okulistyczne należy wykonać u pacjentów, u których wystąpią zaburzenia widzenia.
- U pacjentów bez czynników ryzyka obrzęku plamki żółtej [takich jak cukrzyca, zapalenie błony naczyniowej oka i (lub) choroba siatkówki w wywiadzie] przeprowadzenie badania okulistycznego dna oka, w tym plamki żółtej, zaleca się w ciągu od 3 do 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia etrasymodem (opisane przypadki wystąpiły podczas leczenia etrasymodem w tym przedziale czasowym) i w dowolnym momencie podczas leczenia, jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia wzroku.
- W celu zapobiegania rozwojowi nowotworów złośliwych skóry należy przestrzec pacjentów przed ekspozycją na światło słoneczne bez ochrony skóry. Pacjenci nie powinni być poddawani jednoczesnej terapii promieniowaniem UV-B ani fotochemioterapii PUVA.

- Należy poinformować pacjentów o objawach zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). U pacjentów, u których wystąpią nieoczekiwane objawy neurologiczne lub psychiczne albo objawy wskazujące na wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego lub nagłe pogorszenie stanu neurologicznego, należy zlecić wykonanie pełnego badania fizykalnego i neurologicznego, jak również rozważyć obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego. W przypadku podejrzenia PRES należy przerwać leczenie etrasymodem.

Przewodnik dla pacjenta/opiekuna

Przewodnik dla pacjenta/opiekuna powinien zawierać następujące kluczowe informacje:

- Nie należy stosować etrasymodu u pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar, przemijający napad niedokrwienności, niewyrównana niewydolność serca wymagająca hospitalizacji lub niewydolność serca klasy III/IV wg New York Heart Association (NYHA) oraz u pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie lub obecnie blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia typu Mobitz II, zespołem chorej zatoki lub blokiem zatokowo-predsionkowym – chyba że pacjent ma wszczepiony działający rozrusznik serca.
- Przed przyjęciem pierwszej dawki pacjent powinien mieć wykonane badanie EKG.
- U pacjentów z niektórymi chorobami serca należy kontrolować częstość akcji serca przez 4 godziny po podaniu pierwszej dawki etrasymodu po kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów bradykardii (w tym zawrotów głowy), wykonując codzienne pomiary tętna i ciśnienia krwi. U tych pacjentów należy również wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem i na koniec tego 4-godzinnego okresu.
- Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli stosowanie etrasymodu zostanie przerwane na co najmniej 7 kolejnych dni, ponieważ przed wznowieniem leczenia może zaistnieć konieczność ponownego zbadania serca.
- Informacja, o konieczności natychmiastowego zgłoszenia objawów wskazujących na niską częstość akcji serca (takich jak zawroty głowy, nudności lub kołatanie serca) podczas rozpoczynania stosowania etrasymodu. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków zmniejszających częstość akcji serca. W trakcie wizyty lekarskiej pacjenci powinni każdorazowo poinformować lekarza, że przyjmują etrasymod.
- Opis objawów zakażeń, których pacjent powinien być świadomy w trakcie i po zakończeniu leczenia, aby mógł zwrócić się o pomoc do fachowego personelu medycznego.
- Opis objawów ciężkiego uszkodzenia wątroby, których pacjent powinien być świadomy, w tym niewyjaśnionych nudności, wymiotów, bólu brzucha, zmęczenia, braku łaknienia lub żółtaczki i (lub) ciemnego zabarwienia moczu.
- Nie wolno stosować etrasymodu w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących skutecznej antykoncepcji.
 - Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia etrasymodem i przez co najmniej 14 dni po jego zakończeniu.
 - Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia etrasymodem. Pacjentki powinny niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli zajdą w ciążę podczas stosowania etrasymodu. Testy ciążowe należy powtarzać regularnie.
- Opis czynników ryzyka oraz objawów obrzęku płamki żółtej, jak również zalecenie dotyczące bezzwłocznego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia tych objawów.
- Informacje o konieczności powiadomienia lekarza w razie zaobserwowania podejrzanych zmian skórnych i ograniczenia ekspozycji na światło słoneczne i promieniowanie UV (ultrafioletowe) poprzez noszenie odzieży ochronnej i regularne stosowanie filtrów przeciwsłonecznych (o wysokim współczynniku ochrony przeciwsłonecznej).
- Opis objawów PRES i PML, których pacjent powinien być świadomy, w tym silnego bólu głowy, dezorientacji lub drgawek i utraty wzroku.

Karta pacjenta zawierająca informacje na temat ciąży

Karta pacjenta zawierająca informacje na temat ciąży (dla kobiet w wieku rozrodczym) powinna zawierać następujące kluczowe informacje:

- Etrasymod jest przeciwwskazany w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji, z powodu jego potencjalnego działania embriotoksycznego.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia, stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia lekiem Velsipity i przez co najmniej 14 dni po zaprzestaniu leczenia.
- Testy ciążowe należy powtarzać regularnie.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy natychmiast zaprzestać stosowania etrasymodu oraz przeprowadzić badania kontrolne.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Velsipity 2 mg tabletki powlekane
etrasymod

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera etrasymod z arginina w ilości odpowiadającej 2 mg etrasymodu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera tartrazynę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Velsipity 2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Velsipity 2 mg tabletki powlekane
etrasymod

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera etrasymod z arginina w ilości odpowiadającej 2 mg etrasymodu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera tartrazynę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Velsipity 2 mg tabletki powlekane
etrasymod

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Logo podmiotu odpowiedzialnego

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Velsipity 2 mg tabletki powlekane etrasymod

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona ważne informacje dla użytkownika.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Oprócz tej ulotki lekarz przekaze kartę pacjenta, zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, z którymi należy się zapoznać. Należy zachować tę kartę pacjenta.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Velsipity i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Velsipity
3. Jak przyjmować lek Velsipity
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Velsipity
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Velsipity i w jakim celu się go stosuje

Lek Velsipity zawiera substancję czynną etrasymod, która należy do grupy leków o nazwie modulatory receptora sfingozyno-1-fosforanu.

Lek Velsipity stosuje się w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i starszej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ang. *ulcerative colitis*, UC) o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego to choroba zapalna jelita grubego. Pacjenci chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego będą przyjmować najpierw inne leki. Jeśli nie uzyska się wystarczającej odpowiedzi na leczenie lub pacjent nie może przyjmować tych leków, może on otrzymać lek Velsipity w celu złagodzenia objawów choroby.

Substancja czynna leku Velsipity, etrasymod, zapobiega przedostawaniu się limfocytów (rodzaju krwinek białych) z węzłów chłonnych (części układu odpornościowego organizmu zawierającej limfocyty) do krwi. Limfocyty te biorą udział w powstawaniu stanu zapalnego związanego z rozwojem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Redukując liczbę limfocytów krążących we krwi otaczającej jelito grube, etrasymod pomaga zmniejszyć stan zapalny jelita i złagodzić objawy związane z chorobą.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Velsipity

Kiedy nie przyjmować leku Velsipity:

- jeśli pacjent ma uczulenie na etrasymod lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli lekarz stwierdził, że pacjent ma bardzo osłabiony układ odpornościowy,
- jeśli w ciągu ostatnich 6 miesięcy u pacjenta wystąpił zawał serca, niestabilna dławica piersiowa (ból w klatce piersiowej spowodowany przerwami w dopływie krwi do serca, pojawiający się w spoczynku lub bez widocznej przyczyny), udar lub przemijający napad niedokrwienności (znany również pod nazwą „miniudar”) lub pewne typy ciężkiej niewydolności serca,
- jeśli pacjent ma pewne rodzaje niemierności (nieregularny lub nieprawidłowy rytm serca) – przed rozpoczęciem leczenia lekarz wykona badania serca,
- jeśli u pacjenta istnieje aktywne ciężkie zakażenie lub aktywne przewlekłe zakażenie, takie jak zapalenie wątroby lub gruźlica,
- jeśli pacjent choruje na nowotwór złośliwy,
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Velsipity należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma wolne bicie serca lub przyjmuje albo niedawno przyjmował leki spowalniające rytm serca (w tym beta-adrenolityki lub antagoniści kanału wapniowego),
- jeśli pacjent kiedykolwiek doznał udaru mózgu lub innej choroby związanej z naczyniami krwionośnymi w mózgu,
- jeśli pacjent ma problemy dotyczące wątroby,
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie,
- jeśli pacjent ma małą liczbę limfocytów (pewnego rodzaju krwinek białych),
- jeśli pacjent był niedawno poddawany szczepieniu lub planuje szczepienie,
- jeśli pacjent kiedykolwiek miał problemy ze wzrokiem lub inne objawy gromadzenia się płynu w tylnej części oka,
- jeśli pacjent ma zapalenie oka,
- jeśli pacjent cierpi na cukrzycę (która może powodować problemy ze wzrokiem),
- jeśli pacjent ma wysokie ciśnienie krwi,
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba płuc, na przykład zwłóknienie płuc (uszkodzenie płuc z bliznowaceniem i zgrubieniem tkanki), astma lub przewlekła obturacyjna choroba płuc (rodzaj choroby płuc charakteryzującej się trwałym uszkodzeniem tkanki płuc).

Wolne tętno i nieregularny rytm serca

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Velsipity lekarz zleci wykonanie elektrokardiografii (badania EKG, czyli badania aktywności elektrycznej serca), gdyż na początku leczenia lek Velsipity może powodować przejściowe zmniejszenie częstości akcji serca i inne zaburzenia rytmu serca. W takim przypadku u pacjenta mogą występować zawroty głowy lub zmęczenie, wyraźne odczuwanie własnego rytmu serca lub obniżenie ciśnienia krwi. Jeśli nasilenie tych objawów jest duże, należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ może zaistnieć konieczność wdrożenia niezwłocznego leczenia. W razie wznowienia leczenia po przerwie trwającej co najmniej 7 kolejnych dni lekarz może ponownie zlecić wykonanie badania EKG w celu sprawdzenia czynności serca.

Jeśli pacjent choruje na określone choroby serca, lekarz również będzie go monitorował co najmniej przez pierwsze 4 godziny po podaniu pierwszej dawki. Lekarz zaleci pacjentowi pozostanie w szpitalu lub przychodni przez 4 godziny i co godzinę po podaniu pierwszej dawki leku Velsipity będzie dokonywał pomiaru tętna i ciśnienia krwi. Przed podaniem pierwszej dawki leku Velsipity i po 4-godzinym okresie monitorowania u pacjenta powinno zostać wykonane badanie EKG. Jeżeli po 4 godzinach częstość akcji serca będzie bardzo wolna lub zacznie spadać albo w zapisie EKG będą nieprawidłowości, może być konieczne dłuższe monitorowanie, do czasu ustąpienia tych objawów.

Wysokie ciśnienie krwi

Ponieważ lek Velsipity może zwiększać ciśnienie krwi, lekarz może zalecić regularne wykonywanie pomiaru ciśnienia krwi.

Zakażenia

Lek Velsipity zmniejsza liczbę krwinek białych (szczególnie liczbę limfocytów) we krwi. Krwinki białe zwalczają zakażenia. W czasie stosowania leku Velsipity (i przez około 2 tygodnie po jego zaprzestaniu) pacjent może być bardziej podatny na zakażenia, a istniejące zakażenie może ulec nasileniu. Jeśli u pacjenta rozwinie się zakażenie, należy skontaktować się z lekarzem. Jeśli pacjent podejrzewa, że występuje u niego zakażenie, ma gorączkę, czuje się tak, jakby miał gripę, ma półpasiec lub ból głowy, któremu towarzyszy sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności, wysypka i (lub) stan splątania lub drgawki (napady padaczkowe) [mogą to być objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i (lub) zapalenia mózgu wywołanego zakażeniem grzybiczym lub wirusem z grupy *Herpes*], należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ mogą to być objawy ciężkiego i zagrażającego życiu stanu chorobowego.

Podczas stosowania leków podobnych do Velsipity zgłaszano przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej. Jest to rzadkie wirusowe zakażenie mózgu, które może prowadzić do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu. Objawy tej choroby obejmują zaburzenia widzenia, postępujące osłabienie, niezdarność, utratę pamięci lub dezorientację. W przypadku któregośkolwiek z tych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz rozważy wykonanie dalszych badań w celu oceny tego stanu i podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku Velsipity, jeśli postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa zostanie potwierdzona.

Obrzęk płamki żółtej

Lek Velsipity może spowodować problem ze wzrokiem nazywany obrzękiem płamki żółtej (środkowej części siatkówki w tylnej części oka). Ryzyko rozwoju obrzęku płamki żółtej jest większe u pacjentów z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej oka (warstwy pod białą częścią gałki ocznej) lub pewnymi innymi chorobami oczu. Jeśli u pacjenta występują którekolwiek z tych schorzeń, lekarz zleci badanie okulistyczne przed rozpoczęciem stosowania leku Velsipity i będzie zlecał takie badania regularnie w trakcie leczenia. Jeśli u pacjenta nie występują te schorzenia, lekarz zleci badanie okulistyczne w okresie od 3 do 4 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Należy poinformować lekarza o wszelkich zmianach widzenia podczas stosowania leku Velsipity.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku któregośkolwiek z poniższych objawów:

- rozmycie lub cienie w centrum pola widzenia
- martwy punkt w centrum pola widzenia
- nadwrażliwość na światło
- widzenie w nietypowych barwach (odcieniach).

Nowotwór złośliwy

Lek Velsipity osłabia układ odpornościowy. Zwiększa to ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych, zwłaszcza nowotworów złośliwych skóry. Podczas stosowania leków podobnych do leku Velsipity zgłaszano nowotwory złośliwe skóry. Jeśli pacjent zauważy u siebie guzki na skórze (np. błyszczące perłowe guzki), plamy lub otwarte rany, które nie zagoją się w ciągu kilku tygodni, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Objawy nowotworu złośliwego skóry mogą obejmować nieprawidłowy rozrost lub zmiany w tkance skórnej (np. nietypowe znamiona), objawiające się zmianą koloru, kształtu lub rozmiaru wraz z upływem czasu. Ponieważ istnieje ryzyko raka skóry, należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie UV (ultrafioletowe), nosząc odzież ochronną i regularnie stosując filtry przeciwsłoneczne (o wysokim współczynniku ochrony).

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii to stan, w którym dochodzi do obrzęku mózgu. Do objawów tego zespołu należą: ból głowy, zaburzenia widzenia, zmniejszona świadomość, dezorientacja i drgawki. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Szczepienia

Jeśli konieczne jest przyjęcie szczepionki, należy najpierw zasięgnąć porady lekarza. Podczas leczenia lekiem Velsipity skuteczność szczepionek może być zmniejszona. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia pacjent wykonał wszystkie szczepienia, zgodnie z zalecanym harmonogramem szczepień. Tak zwane „żywe” szczepionki mogą wywołać zakażenie, któremu mają zapobiegać, dlatego należy je podać co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia lub co najmniej 2 tygodnie po zaprzestaniu stosowania leku Velsipity.

Próby wątrobowe

Lek Velsipity może wpływać na czynność wątroby. Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów: zażółcenie skóry lub białkówki oczu, nietypowo ciemny mocz (o brązowej barwie), ból po prawej stronie jamy brzusznej (brzucha), zmęczenie, zmniejszony apetyt lub nudności i wymioty z niewyjaśnionej przyczyny.

Przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia lekarz zleci badanie krwi w celu kontrolowania czynności wątroby.

Problemy dotyczące płuc

Lek Velsipity może wpływać na czynność płuc. Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych jest większe u pacjentów z ciężkimi chorobami płuc.

Inne metody leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania innych metod leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, z wyjątkiem kortykosteroidów (w tym kortyzonu) i mesalazyny. Niektóre leki na wrzodziejące zapalenie jelita grubego mogą być również stosowane w innych schorzeniach. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych lekach. W przypadku zmiany dotychczasowej metody leczenia ryzyko zakażenia może na pewien czas wzrosnąć, ze względu na potencjalne addytywne działanie immunosupresyjne. Nie należy stosować innych leków immunosupresyjnych, chyba że zostanie to zalecone przez lekarza.

Kobiety w wieku rozrodczym

Lek Velsipity stosowany w okresie ciąży może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Przed rozpoczęciem terapii lekiem Velsipity lekarz wyjaśni pacjentce, na czym polega to ryzyko, i poprosi o wykonanie testu ciążowego, aby upewnić się, że nie jest ona w ciąży. Lekarz przekaze kartę pacjenta wyjaśniającą, dlaczego nie należy zachodzić w ciążę podczas przyjmowania leku Velsipity. Na karcie tej znajdują się również informacje, co należy zrobić, aby nie dopuścić do zajścia w ciążę podczas stosowania leku Velsipity. W trakcie leczenia i przez co najmniej 14 dni po jego zakończeniu należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji (patrz podpunkt „Ciąża, antykoncepcja i karmienie piersią” w punkcie 2).

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji dotyczy pacjentki, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce przed rozpoczęciem stosowania leku Velsipity.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 16 lat. Wynika to z faktu, że leku Velsipity nie badano w tej grupie wiekowej.

Lek Velsipity a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Velsipity może wpływać na działanie innych leków. Ponadto inne leki mogą wpływać na działanie leku Velsipity.

W szczególności przed rozpoczęciem stosowania leku Velsipity należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio lekach, które zostały wymienione poniżej:

- Leki kontrolujące częstość akcji serca i ciśnienie krwi (leki beta-adrenolityczne oraz antagoniści kanału wapniowego). Stosowanie tych leków może nasilić nieregularne bicie serca, powodowane przez lek Velsipity.
- Leki kontrolujące rytm (bicie) serca (leki przeciwarytmiczne).
- Leki wpływające na układ odpornościowy. Stosowanie tych leków jednocześnie z lekiem Velsipity może osłabić układ odpornościowy.
- Szczepionki. Jeżeli konieczne jest przyjęcie szczepionki, należy porozmawiać o tym z lekarzem. Nie należy stosować leku Velsipity przez co najmniej 2 tygodnie przed szczepieniem. Nie należy stosować leku Velsipity przez co najmniej 4 tygodnie po otrzymaniu „żywej” szczepionki.
- Flukonazol (lek przeciwgrzybiczy) i niektóre inne leki mogące zwiększać stężenie leku Velsipity we krwi, podwyższając ryzyko jego działań niepożądanych. Zaleca się, aby nie stosować tych leków jednocześnie z lekiem Velsipity. Lekarz udzieli informacji w tym zakresie.
- Ryfampicyna, enzalutamid i niektóre inne leki mogące obniżać stężenie leku Velsipity we krwi, zmniejszając jego skuteczność. Zaleca się, aby nie przyjmować tych leków jednocześnie z lekiem Velsipity. Lekarz udzieli informacji w tym zakresie.

Lek Velsipity może nieznacznie zwiększać wydzielanie hormonów uwalnianych przez niektóre tabletki antykoncepcyjne. Tabletki te w dalszym ciągu będą zabezpieczać przed zajściem w ciążę, ale ryzyko ich działań niepożądanych może być większe. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, należy porozmawiać o tym z lekarzem lub farmaceutą.

Ciąża, antykoncepcja i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża i antykoncepcja

Nie należy stosować leku Velsipity w okresie ciąży, gdy pacjentka stara się zajść w ciążę, ani u kobiet, które są zdolne do zajścia w ciążę i nie stosują skutecznej metody antykoncepcji. Stosowanie leku Velsipity w okresie ciąży wiąże się z ryzykiem szkodliwego działania na nienarodzone dziecko. Jeśli pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę, lekarz poinformuje ją o tym ryzyku przed rozpoczęciem terapii lekiem Velsipity i zaleci jej wykonanie testu ciążowego w celu upewnienia się, że nie jest w ciąży. Podczas przyjmowania leku Velsipity i przez co najmniej 14 dni po jego zakończeniu należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Należy porozmawiać ze swoim lekarzem o skutecznych metodach antykoncepcji.

Lekarz przekaze kartę pacjenta wyjaśniającą, dlaczego nie należy zachodzić w ciążę podczas stosowania leku Velsipity.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Velsipity, powinna natychmiast poinformować o tym lekarza. Lekarz prawdopodobnie podejmie decyzję o zaprzestaniu leczenia (patrz „Przerwanie stosowania leku Velsipity” w punkcie 3) i w celu kontroli stanu zdrowia nienarodzonego dziecka przeprowadzone zostaną badania prenatalne.

Karmienie piersią

Podczas stosowania leku Velsipity nie należy karmić piersią. Ma to na celu uniknięcie ryzyka działań niepożądanych u dziecka, ponieważ lek Velsipity może przenikać do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek Velsipity będzie miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu leku Velsipity mogą jednak wystąpić zawroty głowy. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Velsipity zawiera tartrazynę (E102)

Barwnik w leku Velsipity zawiera tartrazynę (E102), która może powodować reakcje alergiczne.

Lek Velsipity zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Velsipity

Terapia lekiem Velsipity rozpocznie się pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jak przyjmować

- Zalecana dawka leku Velsipity to jedna tabletkę 2 mg przyjmowana raz na dobę.
- Przez pierwsze 3 dni lek Velsipity należy przyjmować wraz z posiłkiem. Następnie lek ten można przyjmować każdego dnia niezależnie od posiłku.
- Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Nie należy dzielić, kruszyć ani żuć tabletki przed połknięciem, gdyż może to zmienić ilość leku dostarczaną do organizmu.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Velsipity

Po przyjęciu większej niż zalecana dawki leku Velsipity należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku i ulotkę dołączoną do opakowania.

Pominięcie przyjęcia leku Velsipity

W przypadku pominięcia dawki leku Velsipity należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej.

Przerwanie przyjmowania leku Velsipity

Nie należy przerywać stosowania leku Velsipity ani zmieniać jego dawki bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Jeśli lekarz zdecyduje o przerwaniu leczenia na 7 lub więcej dni z rzędu, po jego wznowieniu przez pierwsze 3 dni lek należy przyjmować z posiłkiem. Następnie lek Velsipity można przyjmować niezależnie od posiłku.

W przypadku wznowienia terapii lekiem Velsipity po jej przerwaniu na co najmniej 7 kolejnych dni, może ponownie wystąpić niekorzystne oddziaływanie leku na częstość akcji serca, które można było zaobserwować po rozpoczęciu leczenia. Może wówczas zaistnieć konieczność monitorowania pacjenta w szpitalu lub przychodni. Bez uprzedniej konsultacji z lekarzem nie należy wznowiać stosowania leku Velsipity po przerwaniu leczenia na dłużej niż 7 dni.

Velsipity utrzymuje się w organizmie do 14 dni po zaprzestaniu jego stosowania. Liczba krwinek białych (limfocytów) może pozostać mała przez okres do około 2 tygodni, a działania niepożądane opisane w tej ulotce mogą nadal występować w tym okresie (patrz „Możliwe działania niepożądane” w punkcie 4).

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych poniżej działań niepożądanych, które mogą mieć ciężkie nasilenie, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub farmaceutę:

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- bradykardia (wolne bicie serca)
- nadciśnienie (podwyższone ciśnienie tętnicze krwi)
- zakażenie dróg moczowych (zakażenie układu moczowego)
- zakażenie dolnych dróg oddechowych lub płuc

Niezbędnie często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- blok przedsionkowo-komorowy (rodzaj zaburzenia rytmu serca)
- obrzęk płamki żółtej (obrzeczenie środkowej części siatkówki w tylnej części oka)

Inne działania niepożądane

Należy natychmiast poinformować lekarza lub farmaceutę o wystąpieniu któregośkolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- limfopenia (zmniejszona liczba limfocytów, rodzaju białych krwinek)

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- hipercholesterolemia (zwiększone stężenie cholesterolu we krwi)
- ból głowy
- zawroty głowy
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych w badaniach krwi (co może wskazywać na zaburzenia czynności wątroby)
- neutropenia (zmniejszona liczba neutrofili, rodzaju krwinek białych)
- pogorszenie wzroku

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Velsipity

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce, blistrze i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się uszkodzenia lub oznaki naruszenia opakowania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Velsipity

- Substancją czynną leku jest etrasymod. Każda tabletkowa powlekana zawiera etrasymod z arginina w ilości odpowiadającej 2 mg etrasymodu.

- Pozostałe substancje pomocnicze to:

Rdzeń tabletki

magnezu stearynian (E470b), mannitol (E421), celuloza mikrokrystaliczna (E460i),
 karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka tabletki

lak glinowy błękitu brylantowego FCF (E133), lak glinowy indygokarminy (E132), lak glinowy
 tartrazyny (E102), makrogol 4000 (E1521), alkohol poliwinylowy (E1203), talk (E553b) i tytanu
 dwutlenek (E171)

Jak wygląda lek Velsipity i co zawiera opakowanie

Lek Velsipity 2 mg ma postać zielonych, okrągłych tabletek powlekanych o średnicy około 6 mm,
 z wytłoczonym napisem „ETR” po jednej stronie i „2” po drugiej stronie.

Wielkości opakowań:

- butelka zawierająca 30 tabletek powlekanych
- blistry zawierające 28 tabletek powlekanych
- blistry zawierające 98 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórcy

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
 Finnbair Industrial Estate
 Dundalk, A91 P9KD
 Irlandia

Almac Pharma Services Limited
 Seagoe Industrial Estate
 Portadown, Craigavon, BT63 5UA
 Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się
 do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
 Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
 Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS

Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.