**Fachinformation**

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Velsipity® 2 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Etrasimod-Arginin, entsprechend 2 mg Etrasimod.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 0,0156 mg des Farbstoffs Tartrazin (E102).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Grüne, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 6 mm und der Prägung „ETR“ auf der einen und „2“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Velsipity wird angewendet für die Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Colitis ulcerosa erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 2 mg Etrasimod.

*Versäumte Dosis*
Wird eine Dosis versäumt, sollte die verordnete Dosis zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt eingenommen werden. Die nächste Dosis sollte nicht verdoppelt werden.

*Behandlungsunterbrechung*
Bei einer Unterbrechung der Behandlung für 7 oder mehr aufeinanderfolgende Tage wird empfohlen, bei Wiederaufnahme der Behandlung die ersten 3 Dosen mit Nahrung einzunehmen.

Besondere Patientengruppen

*Ältere Patienten*
Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Etrasimod sollte bei älteren Patienten über 65 Jahren mit Vorsicht angewendet werden, da nur begrenzte Daten vorliegen und das Risiko für Nebenwirkungen in dieser Bevölkerungsgruppe möglicherweise erhöht ist.

*Nierenfunktionsstörung*
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

*Leberfunktionseinschränkung*
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Etrasimod sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

*Kinder und Jugendliche*
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Etrasimod bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

In Anbetracht der begrenzten Daten bei Jugendlichen ab 16 Jahren sollte Etrasimod mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei einem Körpergewicht unter 40 kg, da die Exposition bei solchen Patienten erhöht sein könnte (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, Etrasimod in den ersten 3 Tagen mit Nahrung einzunehmen, um mögliche vorübergehende herzfrequenzsenkende Wirkungen im Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung abzuschwächen (siehe Abschnitt 4.4). Etrasimod kann danach mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Tabletten sollten im Ganzen mit Wasser eingenommen werden. Sie sollten nicht geteilt, zerkleinert oder gekaut werden, da solche Arten der Anwendung nicht in klinischen Studien untersucht wurden.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Immunschwäche (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der Klasse III/IV gemäß der New York Heart Association (NYHA) erlitten haben.

- Patienten mit Anamnese oder Vorliegen eines atrioventrikulären (AV) Blocks zweiten Grades Mobitz-Typ II oder dritten Grades, eines Sick-Sinus-Syndroms oder eines sino-atrialen Blocks. Ausgenommen davon sind Patienten mit einem funktionierenden Herzschrittmacher.
- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen wie Hepatitis oder Tuberkulose (siehe Abschnitt 4.4).
- Aktive Malignome.
- Schwere Leberfunktionseinschränkung.
- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bradyarrhythmie und Verzögerungen der atrioventrikulären Überleitung

*Beginn der Behandlung mit Etrasimod*
Vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod sollte bei allen Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden, um vorbestehende Herzanomalien festzustellen. Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen wird eine Überwachung der ersten Dosis empfohlen (siehe unten). Bei Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Unterbrechung von 7 aufeinanderfolgenden Tagen oder mehr kann eine Wiederholung des EKGs vor Beginn der Behandlung und/oder der Überwachung erwogen werden. Dies erfolgt in Abhängigkeit von den Ergebnissen der ersten Untersuchung, veränderten Patientenmerkmalen und der Dauer der Unterbrechung.

Die Einleitung der Behandlung mit Etrasimod kann zu einer vorübergehenden Senkung der Herzfrequenz und zu AV-Überleitungsverzögerungen führen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Vorsicht ist geboten, wenn Etrasimod bei Patienten eingesetzt wird, die eine Behandlung mit einem Betablocker erhalten, da es möglicherweise zu additiven Wirkungen auf die Senkung der Herzfrequenz kommt. Ähnliche Vorsicht ist geboten, wenn Patienten Kalziumkanalblocker, QT-verlängernde Arzneimittel oder Antiarrhythmika der Klassen Ia und III erhalten (siehe Abschnitt 4.5), da die gleichzeitige Verabreichung dieser Substanzen mit Etrasimod zu additiven Wirkungen führen kann.

Eine vorübergehende Unterbrechung einer Betablocker-Behandlung kann vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod erforderlich sein, abhängig von der Ruheherzfrequenz vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod (siehe auch Abschnitt unten und Abschnitt 4.5).
Wenn eine Unterbrechung für notwendig erachtet wird, kann die Behandlung mit einem Betablocker in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Erreichens der Ausgangsherzfrequenz wieder aufgenommen werden. Eine Betablocker-Therapie kann bei Patienten eingeleitet werden, die Etrasimod in stabiler Dosierung erhalten.

*Vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod sollte der Rat eines Kardiologen eingeholt werden, um das Gesamt-Nutzen-Risiko-Verhältnis und die am besten geeignete Überwachungsstrategie bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen zu bestimmen:*
- Signifikante QT-Verlängerung (QTcF ≥ 450 ms bei Männern, ≥ 470 ms bei Frauen).
- Herzrhythmusstörungen, die eine Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder der Klasse III erfordern.
- Instabile ischämische Herzerkrankung, Herzstillstand in der Vorgeschichte, zerebrovaskuläre Erkrankungen (die mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn aufgetreten sind) oder unbehandelte Hypertonie.
- Symptomatische Bradykardie, rezidivierende kardiogene Synkope oder schwere unbehandelte Schlafapnoe in der Vorgeschichte.

*Überwachung der ersten Dosis bei Patienten mit bestimmten kardialen Vorerkrankungen*
Aufgrund des Risikos eines vorübergehenden Abfalls der Herzfrequenz nach Beginn der Behandlung mit Etrasimod wird bei Patienten mit einer Ruheherzfrequenz von < 50 bpm, einem AV-Block zweiten Grades [Mobitz-Typ I] oder einem Myokardinfarkt oder einer Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte eine 4-stündige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer symptomatischen Bradykardie nach der ersten Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

Die Patienten sollten während dieser 4 Stunden durch stündliche Puls- und Blutdruckmessungen überwacht werden. Vor und am Ende dieser 4 Stunden wird ein EKG empfohlen.

Eine zusätzliche Überwachung wird empfohlen, wenn nach dem Zeitraum von 4 Stunden folgende Symptome auftreten:
- Herzfrequenz < 45 bpm.
- Als Herzfrequenz wird der niedrigste Wert nach Dosisgabe definiert, da der maximale Rückgang der Herzfrequenz möglicherweise noch nicht eingetreten ist.
- EKG zeigt Hinweise auf einen neu aufgetretenen AV-Block zweiten oder höheren Grades.
- QTc-Intervall ≥ 500 ms.

In diesen Fällen sollte eine angemessene Behandlung eingeleitet und die Überwachung bis zum Abklingen der Symptome/Befunde fortgesetzt werden. Bei erforderlicher medizinischer Behandlung sollte die Überwachung über Nacht fortgesetzt werden. Die 4-stündige Überwachungsperiode sollte nach der zweiten Dosis Etrasimod wiederholt werden.

Infektionen

*Risiko von Infektionen*
Etrasimod verursacht aufgrund einer reversiblen Sequestrierung von Lymphozyten in lymphatischem Gewebe über 52 Wochen eine mittlere Verringerung der Lymphozytenzahl im peripheren Blut von 43 bis 55 % der Ausgangswerte (siehe Abschnitt 5.1). Etrasimod kann daher die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Beginn der Behandlung sollte ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich der Lymphozytenzahl (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate oder nach Absetzen einer vorherigen CU-Therapie), erstellt werden.

Auch während der Behandlung werden regelmäßige Untersuchungen des großen Blutbildes empfohlen. Absolute Lymphozytenzahlen < 0,2 x $10^9$/l sollten nach Bestätigung zu einer Unterbrechung der Etrasimod-Therapie führen, bis ein Wert von > 0,5 x $10^9$/l erreicht ist. Anschließend kann eine erneute Behandlung mit Etrasimod in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Einleitung der Behandlung mit Etrasimod bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte bis zum Abklingen der Infektion verschoben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt Symptome einer Infektion unverzüglich zu melden. Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion während der Therapie sollten geeignete diagnostische und therapeutische Verfahren angewandt werden.

Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende Infektion, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Etrasimod in Betracht gezogen werden.

Da pharmakodynamische Resteffekte, z. B. die Senkung der peripheren Lymphozytenzahl, bis zu 2 Wochen nach Absetzen von Etrasimod bestehen bleiben können, sollte während dieses Zeitraums weiterhin auf Infektionen geachtet werden (siehe Abschnitt 5.1).

*Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)*
PML ist eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das John-Cunningham-Virus (JC-Virus) verursacht wird und typischerweise bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem auftritt und zum Tod oder zu schwerer Behinderung führen kann. Typische Symptome im Zusammenhang mit PML sind vielfältig, schreiten über Tage bis Wochen voran und umfassen fortschreitende Schwäche auf einer Körperseite oder Schwerfälligkeit der Gliedmaßen, Sehstörungen und Veränderungen des Denkens, des Gedächtnisses und der Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen.

Es wurde über PML bei Patienten mit Multipler Sklerose berichtet, die mit Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor-Modulatoren behandelt wurden, und mit einigen Risikofaktoren assoziiert (z. B. immungeschwächte Patienten, Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva). Ärzte sollten auf klinische Symptome oder unerklärliche neurologische Befunde achten, die auf eine PML hindeuten könnten. Bei Verdacht auf PML sollte die Behandlung mit Etrasimod bis zum Ausschluss einer PML durch geeignete diagnostische Untersuchungen ausgesetzt werden.

Bei Bestätigung einer PML sollte die Behandlung mit Etrasimod abgebrochen werden.

*Vorausgehende und begleitende Behandlung mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder nicht-kortikosteroidalen immunsuppressiven Therapien*
In klinischen Studien durften Patienten, die Etrasimod erhielten, nicht gleichzeitig mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder nicht-kortikosteroidalen immunsuppressiven CU-Therapien behandelt werden. In klinischen Studien war die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden erlaubt. Allerdings sind die Langzeitdaten zur gleichzeitigen Anwendung von Etrasimod und Kortikosteroiden begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Etrasimod und antineoplastischen, immunmodulierenden oder immunsuppressiven Therapien (einschließlich Kortikosteroiden) ist wegen des Risikos additiver Wirkungen auf das Immunsystem während einer solchen Therapie Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei der Umstellung von immunsuppressiven Therapien auf Etrasimod sollten Wirkdauer und Wirkmechanismus berücksichtigt werden, um unbeabsichtigte additive Wirkungen auf das Immunsystem zu vermeiden. Möglicherweise muss eine angemessene Washout-Frist eingehalten werden.

*Impfungen*
Es liegen keine klinischen Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von Impfungen bei Patienten vor, die Etrasimod einnehmen. Impfungen können weniger wirksam sein, wenn sie während der Behandlung mit Etrasimod verabreicht werden. Wenn Impfungen mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen erforderlich sind, sollten diese mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod verabreicht werden. Impfungen mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollten während und im Zeitraum von mindestens 2 Wochen nach der Behandlung mit Etrasimod vermieden werden (siehe Abschnitt 5.1).

Es wird empfohlen, Impfungen in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfempfehlungen vor Einleitung der Etrasimod-Therapie aufzufrischen.

Leberschädigung

Bei Patienten, die Etrasimod erhalten, können Erhöhungen der Aminotransferasen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Aktuelle Transaminasen- und Bilirubinwerte (Untersuchung innerhalb der letzten 6 Monate) sollten vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod vorliegen.

Wenn keine klinischen Symptome vorliegen, sollten die Leber-Transaminasen und Bilirubinwerte in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Wenn Patienten Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionseinschränkung hindeuten, wie unerklärliche Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fatigue, Anorexie oder Gelbsucht und/oder dunkler Urin, sollten die Leberenzyme untersucht werden. Etrasimod sollte bei Bestätigung einer signifikanten Leberschädigung (z. B. Alanin-Aminotransferase (ALT) über dem 3-Fachen der oberen Grenze des Normalbereiches (*Upper Limit of Normal*, ULN) und Gesamtbilirubin über dem 2-Fachen der ULN) abgesetzt werden.

Die Wiederaufnahme der Therapie wird davon abhängen, ob eine andere Ursache für die Leberschädigung festgestellt wird und ob der Nutzen der Wiederaufnahme der Etrasimod-Therapie für den Patienten gegenüber den Risiken eines erneuten Auftretens der Leberfunktionseinschränkung überwiegt. Obwohl es keine Daten gibt, die belegen, dass bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen unter Einnahme von Etrasimod ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung erhöhter Leberwerte besteht, ist bei Patienten mit einer signifikanten Lebererkrankung in der Vorgeschichte Vorsicht geboten.

Erhöhter Blutdruck

In klinischen Studien wurde bei Patienten unter Etrasimod-Behandlung häufiger über Hypertonie berichtet als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Etrasimod überwacht und entsprechend eingestellt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Basierend auf tierexperimentellen Studien könnte Etrasimod dem Fötus schaden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Aufgrund des Risikos für den Fötus ist Etrasimod während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Vor Beginn der Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter über dieses Risiko für den Fötus informiert werden, einen negativen Schwangerschaftstest haben und während der Behandlung und für mindestens 14 Tage nach Absetzen der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Makulaödem

S1P-Rezeptor-Modulatoren, einschließlich Etrasimod, wurden mit einem erhöhten Risiko für Makulaödeme in Verbindung gebracht. Bei 0,3 % der mit Velsipity behandelten Patienten wurde ein Makulaödem mit oder ohne visuelle Symptome berichtet.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis und/oder einer Grunderkrankung der Netzhaut/einer bestehenden Netzhauterkrankung in der Anamnese besteht während der Behandlung mit Etrasimod ein erhöhtes Risiko für ein Makulaödem (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass diese Patienten vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod einer augenärztlichen Untersuchung unterzogen werden und im Laufe der Behandlung Kontrolluntersuchungen stattfinden.

Bei Patienten ohne die oben genannten Risikofaktoren wird eine augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrunds, einschließlich der Makula, innerhalb von 3 bis 4 Monaten nach Beginn der Behandlung mit Etrasimod (die bei Etrasimod berichteten Fälle traten in diesem Zeitrahmen auf) sowie immer dann empfohlen, wenn während der Einnahme von Etrasimod eine Veränderung des Sehvermögens auftritt.

Patienten, die visuelle Symptome eines Makulaödems aufweisen, sollten untersucht werden und wenn sich dies bestätigt, sollte die Behandlung mit Etrasimod abgesetzt werden. Bei der Entscheidung darüber, ob Etrasimod nach Abklingen der Krankheit erneut eingesetzt werden sollte, müssen die potenziellen Vorteile und Risiken für den einzelnen Patienten berücksichtigt werden.

Malignome

Bei Patienten, die mit S1P-Rezeptor-Modulatoren behandelt wurden, sind Fälle von Malignomen (einschließlich Malignome der Haut) aufgetreten. Wenn eine verdächtige Hautläsion beobachtet wird, sollte sie umgehend untersucht werden.

Da ein potenzielles Risiko für Malignome der Haut besteht, sollten Patienten, die mit Etrasimod behandelt werden, vor ungeschützter Sonneneinstrahlung gewarnt werden. Diese Patienten sollten keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Bei Patienten, die S1P-Rezeptor-Modulatoren erhalten, wurde über seltene Fälle von PRES berichtet. Wenn mit Etrasimod behandelte Patienten neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen (z. B. kognitive Defizite, Verhaltensänderungen, kortikale Sehstörungen oder andere neurologische kortikale Symptome/Anzeichen), Symptome/Anzeichen, die auf einen Anstieg des intrakraniellen Drucks hindeuten, oder eine beschleunigte neurologische Verschlechterung entwickeln, sollte der Arzt unverzüglich eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung ansetzen und eine MRT-Untersuchung in Betracht ziehen. PRES-Symptome sind in der Regel reversibel, können sich aber zu einem ischämischen Schlaganfall oder einer Hirnblutung entwickeln. Eine Verzögerung bei Diagnose und Therapie kann zu fortdauernden neurologischen Folgeerscheinungen führen. Bei Verdacht auf PRES sollte die Behandlung mit Etrasimod abgesetzt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, CYP2C9-Polymorphismus

Etrasimod sollte nicht zusammen mit einem therapeutischen Wirkstoff oder einer Kombination von Wirkstoffen verabreicht werden, die mäßige bis starke Inhibitoren von zwei oder mehr der folgenden CYP-Enzyme (CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4) sind, da das Risiko einer erhöhten Exposition gegenüber Etrasimod besteht (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Etrasimod wird nicht empfohlen, wenn es zusammen mit einem therapeutischen Wirkstoff oder einer Kombination von Wirkstoffen verabreicht wird, die mäßige bis starke Induktoren von zwei oder mehr der folgenden CYP-Enzyme (CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4) sind, da das Risiko einer verminderten Exposition gegenüber Etrasimod besteht (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Etrasimod wird nicht empfohlen bei Patienten, von denen bekannt ist oder vermutet wird, dass sie langsame CYP2C9-Metabolisierer sind (< 5 % der Bevölkerung), und die Arzneimittel einnehmen, die mäßige oder starke Inhibitoren von CYP2C8 und/oder CYP3A4 sind, da ein Risiko für eine erhöhte Etrasimod-Exposition besteht (siehe Abschnitt 4.5).

Auswirkungen auf die Atemwege

Bei mit S1P-Rezeptor-Modulatoren (einschließlich Etrasimod) behandelten Patienten wurden reduzierte Werte der Einsekundenkapazität ($FEV_1$) und der forcierten Vitalkapazität (FVC) beobachtet. Etrasimod sollte bei Patienten mit schweren Atemwegserkrankungen (z. B. Lungenfibrose, Asthma und chronisch obstruktive Lungenerkrankung) mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

*Tartrazin*
Dieses Arzneimittel enthält Tartrazin (E102), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

*Natriumgehalt*
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von CYP2C8-, CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitoren auf Etrasimod

Die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit Fluconazol (mäßiger CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitor) im Steady-State erhöhte die Exposition (AUC) gegenüber Etrasimod um 84 %. Die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit einem therapeutischen Wirkstoff oder einer Kombination von Wirkstoffen, die mäßige bis starke Inhibitoren von zwei oder mehr der folgenden CYP-Enzyme (CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4) sind (z. B. Fluconazol), erhöht die Exposition gegenüber Etrasimod und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von Induktoren von CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4 auf Etrasimod

Die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit Rifampicin (starker CYP3A4-, mäßiger CYP2C8- und CYP2C9-Induktor) verringerte die Exposition (AUC) gegenüber Etrasimod um 49 %. Die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit einem therapeutischen Wirkstoff oder einer Kombination von Wirkstoffen, die mäßige bis starke Induktoren von zwei oder mehr der folgenden CYP-Enzyme (CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4) sind (z. B. Rifampicin, Enzalutamid), verringert die Exposition gegenüber Etrasimod und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen des CYP2C9-Polymorphismus

Aufgrund der potenziell erhöhten Exposition gegenüber Etrasimod wird die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod bei Patienten, die bekanntermaßen oder vermutlich langsame CYP2C9-Metabolisierer von CYP2C9 sind (< 5 % der Bevölkerung) und die Arzneimittel einnehmen, die mäßige oder starke Inhibitoren von CYP2C8 und/oder CYP3A4 sind, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Betablocker und Kalziumkanalblocker

Die Einleitung einer Betablocker-Behandlung bei stabiler Behandlung mit Etrasimod wurde nicht untersucht.

Die Wirkung einer gleichzeitigen Verabreichung von Etrasimod und einem Kalziumkanalblocker wurde nicht untersucht.

Dennoch ist Vorsicht geboten bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die die Herzfrequenz senken oder die atrioventrikuläre Überleitung verzögern, da additive Wirkungen auf die Senkung der Herzfrequenz bestehen könnten (siehe Abschnitt 4.4).

Antiarrhythmika, QT-verlängernde Arzneimittel, Arzneimittel, die eine Senkung der Herzfrequenz bewirken können

Etrasimod wurde bei Patienten, die QT-verlängernde Arzneimittel einnehmen, nicht untersucht.

Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Procainamid) und der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) wurden mit Fällen von Torsades de Pointes bei Patienten mit Bradykardie assoziiert. Für eine Etrasimod-Behandlung von Patienten, die Antiarrhythmika der Klasse Ia oder III einnehmen, sollte der Rat eines Kardiologen eingeholt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund der möglichen additiven Wirkungen auf die Herzfrequenz sollte, wenn eine Etrasimod-Behandlung von Patienten in Betracht gezogen wird, die QT-verlängernde Arzneimittel einnehmen, der Rat eines Kardiologen eingeholt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antineoplastische, immunmodulierende oder nicht-kortikosteroidale immunsuppressive Therapien

Etrasimod wurde nicht in Kombination mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder nicht-kortikosteroidalen immunsuppressiven Therapien untersucht. Bei gleichzeitiger Verabreichung ist Vorsicht geboten, da während einer solchen Therapie und in den Wochen nach der Verabreichung das Risiko additiver Wirkungen auf das Immunsystem besteht (siehe Abschnitt 4.4).

Impfungen

Impfungen können weniger wirksam sein, wenn sie während und bis zu 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit Etrasimod verabreicht werden. Die Verwendung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen kann das Risiko einer Infektion bergen und sollte daher während der Behandlung mit Etrasimod und für mindestens 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit Etrasimod vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Kontrazeptiva

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines oralen Kontrazeptivums mit 30 µg Ethinylestradiol und 150 µg Levonorgestrel beobachtet, wenn es zusammen mit Etrasimod verabreicht wurde. Die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit einem oralen Kontrazeptivum, das Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthält, erhöht die AUC-Werte von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um etwa 24 % bzw. 32 %.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Velsipity ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Daher muss vor Beginn der Behandlung bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und es sollte eine Beratung über das

ernstzunehmende Risiko für den Fötus erfolgen. Da es einige Zeit dauert, bis Etrasimod nach Absetzen der Behandlung aus dem Körper ausgeschieden ist, kann das potenzielle Risiko für den Fötus fortbestehen und Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Etrasimod und für mindestens 14 Tage nach Absetzen der Behandlung wirksam verhüten (siehe Abschnitt 4.4).

Spezifische Maßnahmen sind auch in der Checkliste für Angehörige der Gesundheitsberufe enthalten. Diese Maßnahmen müssen vor der Verschreibung von Etrasimod an Patientinnen und während der Behandlung durchgeführt werden.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten aus der Anwendung von Etrasimod bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Erfahrung mit einem anderen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator deutet, verglichen mit der in der Allgemeinbevölkerung beobachteten Häufigkeit, auf ein 2-fach höheres Risiko für schwerwiegende angeborene Fehlbildungen hin, wenn das Medikament während der Schwangerschaft verabreicht wird. Basierend auf Erfahrung beim Menschen kann Etrasimod bei Anwendung im ersten Trimester der Schwangerschaft zu angeborenen Fehlbildungen führen. Die zu Etrasimod begrenzt vorhandenen Humandaten deuten auf ein erhöhtes Risiko anomaler Schwangerschaftsausgänge hin. Daher ist Velsipity während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Etrasimod sollte mindestens 14 Tage vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Wird eine Patientin während der Behandlung schwanger, muss Etrasimod sofort abgesetzt werden. Es sollte eine ärztliche Beratung über das im Zusammenhang mit der Behandlung stehende Risiko schädlicher Auswirkungen auf den Fötus erfolgen und es sollten Nachuntersuchungen durchgeführt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Etrasimod beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Eine Studie an laktierenden Ratten hat die Ausscheidung von Etrasimod in die Milch gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Etrasimod darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Wirkung von Etrasimod auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. In tierexperimentellen Studien wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Etrasimod hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten, bei denen nach der Einnahme von Etrasimod Schwindelgefühl auftritt, sollten jedoch auf das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen verzichten, bis das Schwindelgefühl abgeklungen ist (siehe Abschnitt 4.8).

## 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Lymphopenie (11 %) und Kopfschmerzen (7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei mit Etrasimod behandelten Patienten beobachtet wurden, sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000).

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

| **Systemorganklasse (SOC)** | **Sehr häufig** | **Häufig** | **Gelegentlich** |
|---|---|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | Harnwegsinfektion[a], Infektion der unteren Atemwege[b] | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Lymphopenie[c] | Neutropenie | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Hypercholesterinämie[d] | |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Kopfschmerzen, Schwindelgefühl | |
| Augenerkrankungen | | Sehverschlechterung | Makulaödem |
| Herzerkrankungen | | Bradykardie[e] | Atrioventrikulärer Block[f] |
| Gefäßerkrankungen | | Hypertonie | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | erhöhte Leberenzyme | |

[a] Harnwegsinfektion umfasst Harnwegsinfektion und Zystitis.
[b] Infektion der unteren Atemwege umfasst Bronchitis und Pneumonie.
[c] Lymphopenie umfasst Lymphopenie, verringerte Lymphozytenzahl und verringerten Lymphozytenprozentsatz.
[d] Hypercholesterinämie umfasst Hypercholesterinämie und erhöhten Cholesterinspiegel im Blut.
[e] Bradykardie umfasst Bradykardie und Sinusbradykardie. Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten.
[f] Atrioventrikulärer Block umfasst ersten oder zweiten Grad (Mobitz-Typ I). Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Bradyarrhythmie*
In den Studien ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12 wurde am Tag des Behandlungsbeginns bei 1,5 % der mit Etrasimod behandelten Patienten eine Bradykardie berichtet. Am zweiten Tag wurde bei 0,4 % der mit Etrasimod behandelten Patienten eine Bradykardie als ein unerwünschtes Ereignis (UE) berichtet. Durch die EKG-Überwachung wurde eine Bradykardie häufiger festgestellt (siehe Abschnitt 5.1).

In ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12 wurden am Tag des Behandlungsbeginns bei 0,6 % der mit Etrasimod behandelten Patienten ein AV-Block ersten oder zweiten Grades (Mobitz-Typ I) als ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Die AV-Blöcke waren meist vorübergehend und asymptomatisch. PR-Intervall-Verlängerungen wurden durch die EKG-Überwachung häufiger festgestellt (siehe Abschnitt 5.1).

*Infektionen*
In den Studien ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12 war die Gesamthäufigkeit von Infektionen und die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen bei den mit Etrasimod behandelten Patienten vergleichbar mit den entsprechenden Häufigkeiten bei Patienten, die Placebo erhielten (18,8 % gegenüber 17,7 % bzw. 0,6 % gegenüber 1,9 %). Etrasimod erhöhte das Risiko für Infektionen der Harnwege und Infektionen der unteren Atemwege (siehe Tabelle 1).

*Verringerung der Lymphozytenzahl und Neutrophilenzahl im Blut*
Etrasimod blockiert partiell und reversibel die Austrittsfähigkeit der Lymphozyten aus den lymphatischen Organen und verringert so die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut (siehe Abschnitt 5.1). Der Anteil der mit Etrasimod behandelten Patienten, die eine Lymphozytenzahl von weniger als 0,2 x $10^9$/l aufwiesen, betrug in den Studien ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12 3,5 %. Diese Ereignisse führten nicht zum Abbruch der Behandlung. Etrasimod verursachte eine reversible Verringerung der Neutrophilenzahl; der Anteil an mit Etrasimod behandelten Patienten, bei denen eine Verringerung der Neutrophilenzahl auf weniger als 0,5 x $10^9$/l beobachtet wurde, lag in der ELEVATE UC 52 und in der ELEVATE UC 12 bei 0,2 %. Diese Ereignisse führten nicht zu einem Behandlungsabbruch.

*Erhöhte Leberenzyme*
In den Studien ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12 traten bei 0,9 % bzw. 4,0 % der mit Etrasimod behandelten Patienten Erhöhungen der ALT auf das 5-Fache bzw. 3-Fache der ULN oder mehr auf.

Die Mehrheit der Patienten (75 %) mit einem ALT-Wert von mehr als dem 3-Fachen der ULN setzte die Behandlung mit Etrasimod fort, wobei die Werte während der Behandlung auf weniger als das 3-Fache der ULN zurückgingen.

Insgesamt lag der Prozentsatz der Behandlungsabbrüche aufgrund erhöhter Leberenzyme bei 0,4 % der mit Etrasimod behandelten Patienten.

Erhöhte Leberenzyme umfasst erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhtes Leberenzym, anomale Leberfunktion, Lebererkrankung, anomaler Leberfunktionstest und erhöhte Transaminasen (siehe Tabelle 1).

*Erhöhter Blutdruck*
In den Studien ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12 erfolgte bei den mit Etrasimod behandelten Patienten ein durchschnittlicher Anstieg des systolischen Blutdrucks um etwa 1 bis 4 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um etwa 1 bis 2 mmHg. Der Anstieg wurde zum ersten Mal nach 2 Wochen Behandlung festgestellt und blieb während der gesamten Behandlung innerhalb der angegebenen durchschnittlichen Spanne des Blutdruckanstiegs. Hypertonie wurde bei 2,1 % der mit Etrasimod behandelten Patienten als Nebenwirkung gemeldet. Alle Ereignisse waren leicht bis mittelschwer.

*Makulaödem*
In ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12 wurde bei 0,4 % der mit Etrasimod behandelten Patienten ein Makulaödem berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

**Deutschland**
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: https://www.bfarm.de

**Österreich**
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: https://www.basg.gv.at/

## 4.9 Überdosierung

Patienten mit einer Überdosierung von Etrasimod sollten auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie überwacht werden. Dies kann eine Überwachung über Nacht einschließen. Es sollten regelmäßige Messungen der Herzfrequenz, des Blutdrucks und EKG durchgeführt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot für Etrasimod. Die durch Etrasimod verursachte Senkung der Herzfrequenz kann durch parenterales Atropin rückgängig gemacht werden.

# 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor-Modulatoren, Etrasimod ATC-Code: L04AE05

Wirkmechanismus

Etrasimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor-Modulator, der an die S1P-Rezeptoren 1, 4 und 5 ($S1P_{1,4,5}$) bindet. Etrasimod ist ferner ein ausgewogener G-Protein- und Beta-Arrestin-Agonist an $S1P_1$. Etrasimod hat minimale Aktivität an $S1P_3$ und keine Aktivität an $S1P_2$. Etrasimod blockiert partiell und reversibel die Austrittsfähigkeit der Lymphozyten aus den lymphatischen Organen und senkt so die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut und damit die Zahl der aktivierten Lymphozyten im Gewebe.

Der Mechanismus, durch den Etrasimod therapeutische Wirkungen bei CU erzielt, ist nicht bekannt, könnte aber mit der verringerten Migration von Lymphozyten in Entzündungsherde zusammenhängen. Die Etrasimod-induzierte Verringerung der Lymphozyten im peripheren Kreislauf hat unterschiedliche Auswirkungen auf die Leukozyten-Subpopulationen. Dabei fällt der Rückgang bei solchen Zellen stärker aus, die an der adaptiven Immunantwort beteiligt sind. Von diesen Zellen ist bekannt, dass sie

an der Entstehung der CU beteiligt sind. Etrasimod hat nur minimale Auswirkungen auf Zellen, die an der angeborenen Immunreaktion beteiligt sind und zur Immunüberwachung beitragen.

Pharmakodynamische Wirkungen

*Herzfrequenz und Herzrhythmus*
Etrasimod kann bei Behandlungsbeginn zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und einer Verzögerung der AV-Überleitung führen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). An Tag 1 wurde bei 33 % der CU-Patienten von ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12 eine Bradykardie (niedrigste HF kleiner als 60 bpm in den ersten 4 Stunden) und bei 2,5 % eine erhebliche Bradykardie (niedrigste HF kleiner als 50 bpm) beobachtet. Eine Herzfrequenz von < 40 bpm nach der ersten Dosis trat bei keinem Patienten auf. Die größte durchschnittliche Abnahme der Herzfrequenz wurde in Stunde 2 oder 3 nach der Einnahme beobachtet. An Tag 1 betrug die mittlere (SA) Veränderung des PR-Intervalls von vor der Dosisgabe bis 4 Stunden nach der Einnahme von Etrasimod 5,5 ms (18,84). Eine Verlängerung des PR-Intervalls > 200 ms wurde mittels EKG bei 5,1 % der Patienten und Verlängerungen höheren Grades (> 230 ms) bei 1,8 % der Patienten erfasst.

*Verringerung der Lymphozytenzahl und Neutrophilenzahl im Blut*
In kontrollierten klinischen Studien sank die mittlere Lymphozytenzahl nach 2 Wochen auf etwa 50 % des Ausgangswertes (mittlere Lymphozytenzahl im Blut ungefähr 0,9 x $10^9$/l), was mit dem Wirkmechanismus übereinstimmt, und die verringerte Lymphozytenzahl wurde während der einmal täglichen Behandlung mit Etrasimod beibehalten. Eine Verringerung der Neutrophilenzahl wurde in kontrollierten klinischen Studien mit Etrasimod beobachtet. Die mittlere Neutrophilenzahl lag im Allgemeinen während der Behandlung mit Etrasimod im Normalbereich. Die verringerte Neutrophilenzahl wurde während der Behandlung mit Etrasimod beibehalten und war nach Beendigung der Behandlung reversibel.

B-Zellen [$CD19^+$] und T-Zellen [$CD3^+$], T-Helferzellen [$CD3^+CD4^+$] und zytotoxische T-Zellen [$CD3^+CD8^+$] waren im peripheren Blut alle reduziert, die natürlichen Killerzellen und die Monozyten hingegen nicht. T-Helferzellen reagierten auf Etrasimod empfindlicher als zytotoxische T-Zellen.

Entsprechend eines pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Populationsmodells kehrten die absoluten Lymphozytenzahlen im peripheren Blut bei 90 % der Patienten innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach Absetzen der Therapie in den Normalbereich zurück.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Etrasimod wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studien (ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12) an Patienten im Alter von 16 bis 80 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa untersucht.

Beide Studien schlossen Patienten ein, die auf eine oder mehrere der folgenden Behandlungsoptionen unzureichend oder gar nicht ansprachen oder diese nicht vertrugen: orale Aminosalicylate, Kortikosteroide, Thiopurine, Januskinase(JAK)-Inhibitoren oder ein Biologikum (z. B. TNF-Blocker, Integrin-Antagonisten, IL-12/23-Inhibitoren). Die teilnehmenden Patienten wiesen eine endoskopisch und histopathologisch bestätigte CU mit einer Ausdehnung der Erkrankung von mindestens 10 cm ab der Linea anocutanea auf. Patienten mit isolierter Proktitis wurden ebenfalls in die Studie aufgenommen, sofern sie alle anderen Einschlusskriterien erfüllten.

Die teilnehmenden Patienten wiesen einen modifizierten Mayo-Score (mMS) von 4 bis 9 auf mit einem endoskopischen Subscore (ES) ≥ 2 und einem Rektalblutungs-Subscore (RB) ≥ 1. Die primäre Auswertung basierte auf der Population mit einem mMS von 5 bis 9. Das Durchschnittsalter der in die beiden Studien aufgenommenen Patienten lag bei 40 Jahren, wobei 3

(0,4 %) Patienten jünger als 18 Jahre und 45 (6 %) Patienten 65 Jahre oder älter waren; 57 % waren männlich, 82 % waren weiß und 13 % asiatisch.

Die an diesen Studien teilnehmenden Patienten durften folgende begleitende CU-Therapien erhalten haben: stabile Tagesdosen oraler Aminosalicylate und/oder orale Kortikosteroide (≤ 20 mg Prednison, ≤ 9 mg Budesonid oder ein gleichwertiges Steroid). Eine Begleittherapie mit Immunmodulatoren, Biologika, rektalen 5-ASA oder rektalen Kortikosteroiden war nicht zulässig.

*ELEVATE UC 52*
Bei der Studie ELEVATE UC 52 handelte es sich um eine „Treat-through-Studie“, bei der insgesamt 433 Patienten nach dem Zufallsprinzip in einem Verhältnis von 2:1 der Verabreichung von Etrasimod 2 mg bzw. Placebo einmal täglich oral zugewiesen wurden. Die Patienten erhielten über die gesamte Studiendauer die ihnen zugewiesene Behandlung.

Zu Studienbeginn hatten die teilnehmenden Patienten einen mittleren mMS-Wert von 7 und 8 % der teilnehmenden Patienten wiesen eine isolierte Proktitis auf. Insgesamt 30 % der Patienten waren zuvor mit Biologika/JAK-Inhibitoren behandelt worden, insgesamt 14 % der Patienten waren mit mehr als einem Biologikum/JAK-Inhibitor behandelt worden und 11 % der Patienten hatten zuvor Antikörper gegen Integrin erhalten. Zu Beginn der Studie erhielten 77 % der Patienten orale Aminosalicylate und 31 % der Patienten orale Kortikosteroide.

Die co-primären Endpunkte umfassten den Anteil an Patienten, die in Woche 12 und in Woche 52 eine klinische Remission erreichten. Eine klinische Remission wurde definiert als Stuhlfrequenz-Subscore (SF) von 0 (oder 1 mit einem Rückgang von ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert), einem Rektalblutungs-Subscore (RB) von 0 und einem endoskopischen Subscore (ES) ≤ 1 (außer Blutung bei Berührung, sog. „*Kontaktvulnerabilität*“). Die sekundären Endpunkte umfassten den Anteil an Patienten, die eine endoskopische Verbesserung, eine symptomatische Remission, Mukosaheilung, ein klinisches Ansprechen, eine kortikosteroidfreie klinische Remission und eine anhaltende klinische Remission erreichten. Die primäre Analyse wurde in Woche 12 und in Woche 52 bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Erkrankung durchgeführt, definiert als mMS 5 bis 9 (siehe Tabelle 2).

Von den 433 randomisierten Patienten schlossen 91,7 % bzw. 86,1 % Patienten in der Etrasimod- bzw. Placebogruppe Woche 12 ab. Ab Woche 12 konnten Patienten ohne Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert oder Patienten, bei denen die Kriterien für eine Verschlechterung der Erkrankung erfüllt waren, die Studie nach Ermessen des Prüfarztes abbrechen und weiter an der offenen Verlängerungsstudie teilnehmen. In dieser „Treat-through-Studie“ schlossen 55,7 % bzw. 31,9 % in der Etrasimod- bzw. Placebogruppe die Behandlung in Woche 52 ab.

Gegenüber Placebo erreichte ein signifikant größerer Anteil der mit Etrasimod behandelten Patienten in Woche 12 und in Woche 52 eine klinische Remission, eine endoskopische Verbesserung, eine symptomatische Remission und eine Mukosaheilung sowie eine kortikosteroidfreie klinische Remission und eine anhaltende klinische Remission in Woche 52 (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Anteil an Patienten, die in Woche 12 und Woche 52 in der Studie ELEVATE UC 52 die Wirksamkeitsendpunkte erreichten**

| | **Placebo n = 135** | | **Etrasimod 2 mg n = 274** | | **Behandlungs-unterschied (95%-KI)[a]** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n** | **%** | **n** | **%** | |
| **Endpunkte Woche 12** | | | | | |

| | Placebo n = 135 | | Etrasimod 2 mg n = 274 | | Behandlungs-unterschied (95%-KI)[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| **Klinische Remission[b]** | **10** | **7 %** | **74** | **27 %** | **20 % (13 %, 27 %)[1]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 9/93 | 10 % | 60/194 | 31 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 1/42 | 2 % | 14/80 | 18 % | |
| **Endoskopische Verbesserung[c]** | **19** | **14 %** | **96** | **35 %** | **21 % (13 %, 29 %)[1]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 17/93 | 18 % | 76/194 | 39 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 2/42 | 5 % | 20/80 | 25 % | |
| **Symptomatische Remission[d]** | **29** | **22 %** | **126** | **46 %** | **25 % (15 %, 34 %)[1]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 22/93 | 24 % | 101/194 | 52 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 7/42 | 17 % | 25/80 | 31 % | |
| **Mukosaheilung[e]** | **6** | **4 %** | **58** | **21 %** | **17 % (11 %, 23 %)[1]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 6/93 | 7 % | 47/194 | 24 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 0/42 | 0 % | 11/80 | 14 % | |
| **Klinisches Ansprechen[f]** | **46** | **34 %** | **171** | **62 %** | **28 % (19 %, 38 %)[1]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 35/93 | 38 % | 132/194 | 68 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 11/42 | 26 % | 39/80 | 49 % | |
| **Endpunkte Woche 52** | | | | | |
| **Klinische Remission[b]** | **9** | **7 %** | **88** | **32 %** | **25 % (18 %, 32 %)[1]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 7/93 | 8 % | 71/194 | 37 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 2/42 | 5 % | 17/80 | 21 % | |

| | Placebo n = 135 | | Etrasimod 2 mg n = 274 | | Behandlungs-unterschied (95%-KI)[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| **Endoskopische Verbesserung[c]** | **14** | **10 %** | **102** | **37 %** | **27 % (19 %, 34 %)[1]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 12/93 | 13 % | 78/194 | 40 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 2/42 | 5 % | 24/80 | 30 % | |
| **Symptomatische Remission[d]** | **25** | **19 %** | **119** | **43 %** | **25 % (16 %, 34 %)[1]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 19/93 | 20 % | 97/194 | 50 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 6/42 | 14 % | 22/80 | 28 % | |
| **Mukosaheilung[e]** | **11** | **8 %** | **73** | **27 %** | **18 % (11 %, 25 %)[1]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 10/93 | 11 % | 55/194 | 28 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 1/42 | 2 % | 18/80 | 23 % | |
| **Klinisches Ansprechen[f]** | **31** | **23 %** | **132** | **48 %** | **25 % (16 %, 34 %)[1]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 25/93 | 27 % | 103/194 | 53 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 6/42 | 14 % | 29/80 | 36 % | |
| **Anhaltende klinische Remission[g]** | **3** | **2 %** | **49** | **18 %** | **16 % (11 %, 21 %)[1]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 2/93 | 2 % | 41/194 | 21 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 1/42 | 2 % | 8/80 | 10 % | |
| **Kortikosteroidfreie klinische Remission[h]** | **9** | **7 %** | **88** | **32 %** | **25 % (18 %, 32 %)[1]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 7/93 | 8 % | 71/194 | 37 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 2/42 | 5 % | 17/80 | 21 % | |
| **Kortikosteroidfreie klinische Remission bei** | 3/40 | 8 % | 27/87 | 31 % | **23 % (10 %, 36 %)[1]** |

| | Placebo n = 135 | | Etrasimod 2 mg n = 274 | | Behandlungs-unterschied (95%-KI)[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| **Patienten, die zu Studienbeginn mit Kortikosteroiden behandelt wurden[i]** | | | | | |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 2/26 | 8 % | 22/59 | 37 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 1/14 | 7 % | 5/28 | 18 % | |
| **Kortikosteroidfreie symptomatische Remission[j]** | 25 | 19 % | 119 | 43 % | **25 % (16 %, 34 %)[l]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 19/93 | 20 % | 97/194 | 50 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 6/42 | 14 % | 22/80 | 28 % | |
| **Kortikosteroidfreie endoskopische Verbesserung[k]** | 14 | 10 % | 101 | 37 % | **26 % (19 %, 34 %)[l]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 12/93 | 13 % | 78/194 | 40 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren | 2/42 | 5 % | 23/80 | 29 % | |

[a] Behandlungsunterschied (bereinigt um die Stratifizierungsfaktoren vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren, Kortikosteroidanwendung zu Studienbeginn und mMS-Gruppe zu Studienbeginn).
[b] Klinische Remission war definiert als SF-Subscore von 0 (oder 1 bei einem Rückgang von ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert), RB-Subscore von 0 und ES ≤ 1 (außer Blutung bei Berührung, sog. „*Kontaktvulnerabilität*“).
[c] Endoskopische Verbesserung war definiert als ES ≤ 1 (außer Blutung bei Berührung, sog. „*Kontaktvulnerabilität*“).
[d] Symptomatische Remission war definiert als SF-Subscore von 0 (oder 1 bei einem Rückgang von ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert) und RB-Subscore von 0.
[e] Mukosaheilung war definiert als ES ≤ 1 (außer Blutung bei Berührung, sog. „*Kontaktvulnerabilität*“) mit histologischer Remission (Geboes-Index-Score < 2,0, d. h. keine Neutrophilen in den Epithelkrypten oder der Lamina propria, keine Zunahme der Eosinophilen und kein€ Zerstörung der Krypten, Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe).
[f] Klinisches Ansprechen war definiert als ein Rückgang des mMS um ≥ 2 Punkte und ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert und ein Rückgang des RB-Subscore um ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert oder ein absoluter RB-Subscore ≤ 1.
[g] Eine anhaltende klinische Remission war definiert als klinische Remission sowohl in Woche 12 als auch in Woche 52.
[h] Eine kortikosteroidfreie klinische Remission war definiert als klinische Remission in Woche 52 ohne Kortikosteroide für mindestens 12 Wochen unmittelbar vor Woche 52.
[i] Eine kortikosteroidfreie klinische Remission bei Patienten, die zu Beginn der Studie mit Kortikosteroiden behandelt wurden, war definiert als klinische Remission in Woche 52 ohne Kortikosteroide für mindestens 12 Wochen unmittelbar vor Woche 52.

[j] Eine kortikosteroidfreie symptomatische Remission war definiert als SF-Subscore von 0 (oder 1 bei einem Rückgang von ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert) und RB-Subscore von 0 für mindestens 12 Wochen unmittelbar vor Woche 52.
[k] Eine kortikosteroidfreie endoskopische Verbesserung war definiert als ES ≤ 1 (außer Blutung bei Berührung, sog. „*Kontaktvulnerabilität*“) für mindestens 12 Wochen unmittelbar vor Woche 52.
[l] $p < 0{,}001$.

*Ergänzende Analyse des mMS 4*
Die Ergebnisse der Wirksamkeit bei Patienten mit einem mMS von 4 (einschließlich ES ≥ 2 und RB-Subscore ≥ 1) stimmten mit denen der primären Analyse überein.

*Isolierte Proktitis*
Unter den Patienten mit isolierter Proktitis zu Studienbeginn erreichte mit Etrasimod ein größerer Anteil in Woche 12 (46 % gegenüber 29 %) und Woche 52 (42 % gegenüber 14 %) eine klinische Remission als mit Placebo.

*Frühzeitiges Einsetzen der symptomatischen Verbesserung*
In Woche 2 (erster Studientermin) erreichte im Vergleich zu Placebo ein größerer Anteil der mit Etrasimod behandelten Patienten eine symptomatische Remission (16 % gegenüber 11 %). In Woche 4 erreichte im Vergleich zu Placebo ein größerer Anteil der mit Etrasimod behandelten Patienten eine vollständige symptomatische Remission (11 % gegenüber 4 %), definiert als ein SF-Subscore von 0 und ein RB-Subscore von 0.

*Endoskopische und histologische Beurteilung*
Eine Normalisierung des endoskopischen Erscheinungsbildes der Schleimhaut (endoskopische Remission) wurde als ein ES von „0“ definiert. Im Vergleich zu Placebo erreichte ein größerer Anteil der mit Etrasimod behandelten Patienten eine endoskopische Remission in Woche 12 (15 % gegenüber 4 %), Woche 52 (26 % gegenüber 6 %) und sowohl in Woche 12 als auch in Woche 52 (11 % gegenüber 2 %).

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein größerer Anteil der mit Etrasimod behandelten Patienten eine endoskopische Remission und einen histologischen Geboes-Score < 2,0 (das heißt, dass keine Neutrophilen in den Krypten oder der Lamina propria und keine Zunahme der Eosinophilen, keine Zerstörung der Krypten und keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe vorhanden sind) in Woche 12 (11 % gegenüber 2 %) und in Woche 52 (18 % gegenüber 5 %).

*Schmerzen im Unterbauch und Stuhldrang*
In Woche 12 war im Vergleich zu Placebo ein größerer Anteil der mit Etrasimod behandelten Patienten frei von Schmerzen im Unterbauch (27 % gegenüber 13 %) und Stuhldrang (19 % gegenüber 7 %). In Woche 52 war im Vergleich zu Placebo ein größerer Anteil der mit Etrasimod behandelten Patienten frei von Schmerzen im Unterbauch (22 % gegenüber 7 %) und Stuhldrang (19 % gegenüber 8 %).

*Fragebogen zu entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ)*
Mit Etrasimod behandelte Patienten erreichten im Vergleich zu Placebo eine stärkere Verbesserung des IBDQ-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert. Die Veränderungen des IBDQ-Gesamtscores in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert betrugen unter Etrasimod im Vergleich zu Placebo 42,8 bzw. 27,4, und die Veränderungen des IBDQ-Gesamtscores betrugen unter Etrasimod in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo 55,8 bzw. 38,1.

*ELEVATE UC 12*
Bei der Studie ELEVATE UC 12 wurden insgesamt 354 Patienten nach dem Zufallsprinzip in einem Verhältnis von 2:1 der Verabreichung von Etrasimod 2 mg bzw. Placebo einmal täglich oral zugewiesen.

Zu Studienbeginn hatten die teilnehmenden Patienten einen mittleren mMS-Wert von 7, wobei 5,6 % der Patienten einen mMS-Wert von 4, 67 % einen mMS-Wert von 5 bis 7 (mittelschwere aktive Erkrankung) und 27,4 % einen mMS-Wert > 7 (schwere aktive Erkrankung) aufwiesen. Acht Prozent der teilnehmenden Patienten hatten eine isolierte Proktitis. Insgesamt 33 % der Patienten waren zuvor mit Biologika/JAK-Inhibitoren behandelt worden; insgesamt 18 % der Patienten waren mit mehr als einem Biologikum/JAK-Inhibitor behandelt worden und 12 % der Patienten hatten zuvor einen Integrin-Antagonisten erhalten. Zu Studienbeginn erhielten 83 % der Patienten orale Aminosalicylate und 28 % der Patienten orale Kortikosteroide.

Von den 354 randomisierten Patienten schlossen 89,5 % bzw. 88,8 % der Patienten in der Etrasimod- bzw. Placebogruppe Woche 12 ab.

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten, die in Woche 12 eine klinische Remission erreichten. Zu den sekundären Endpunkten gehörten der Anteil an Patienten, die in Woche 12 eine endoskopische Verbesserung, eine symptomatische Remission, eine Mukosaheilung und ein klinisches Ansprechen erreichten. Die primäre Analyse wurde in Woche 12 bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Erkrankung durchgeführt, definiert als mMS 5 bis 9 (siehe Tabelle 3).

Gegenüber Placebo erreichte ein signifikant größerer Anteil der mit Etrasimod behandelten Patienten in Woche 12 eine klinische Remission, eine endoskopische Verbesserung, eine symptomatische Remission und eine Mukosaheilung (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Anteil an Patienten, die in der Studie ELEVATE UC 12 in Woche 12 die Wirksamkeitsendpunkte erreichten**

| **Endpunkte** | **Placebo n = 112** | | **Etrasimod 2 mg n = 222** | | **Behandlungs-unterschied (95%-KI)[a]** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n** | **%** | **n** | **%** | |
| **Klinische Remission[b]** | **17** | **15 %** | **55** | **25 %** | **10 % (1 %, 18 %)[g]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren | 12/74 | 16 % | 41/148 | 28 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren | 5/38 | 13 % | 14/74 | 19 % | |
| **Endoskopische Verbesserung[c]** | **21** | **19 %** | **68** | **31 %** | **12 % (3 %, 21 %)[g]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren | 14/74 | 19 % | 51/148 | 35 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren | 7/38 | 18 % | 17/74 | 23 % | |
| **Symptomatische Remission[d]** | **33** | **30 %** | **104** | **47 %** | **17 % (7 %, 28 %)[g]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren | 23/74 | 31 % | 73/148 | 49 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren | 10/38 | 26 % | 31/74 | 42 % | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Mukosaheilung[e]** | **10** | **9 %** | **36** | **16 %** | **7 %**<br>**(1 %, 14 %)[g]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren | 8/74 | 11 % | 28/148 | 19 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren | 2/38 | 5 % | 8/74 | 11 % | |
| **Klinisches Ansprechen[f]** | **46** | **41 %** | **138** | **62 %** | **21 %**<br>**(10 %, 32 %)[h]** |
| Keine vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren | 32/74 | 43 % | 97/148 | 66 % | |
| Vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren | 14/38 | 37 % | 41/74 | 55 % | |

[a] Behandlungsunterschied (bereinigt um die Stratifizierungsfaktoren vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren, Kortikosteroidanwendung zu Studienbeginn und mMS-Gruppe zu Studienbeginn).
[b] Klinische Remission war definiert als SF-Subscore von 0 (oder 1 bei einem Rückgang von ≥ 1-Punkt gegenüber dem Ausgangswert), RB-Subscore von 0 und ES ≤ 1 (außer Blutung bei Berührung, sog. „*Kontaktvulnerabilität*“).
[c] Endoskopische Verbesserung war definiert als ES ≤ 1 (außer Blutung bei Berührung, sog. „*Kontaktvulnerabilität*“).
[d] Symptomatische Remission war definiert als SF-Subscore von 0 (oder 1 bei einem Rückgang von ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert) und RB-Subscore von 0.
[e] Mukosaheilung war definiert als ES ≤ 1 (außer Blutung bei Berührung, sog. „*Kontaktvulnerabilität*“) mit histologischer Remission (Geboes-Index-Score < 2,0, d. h. keine Neutrophilen in den Epithelkrypten oder der Lamina propria, keine Zunahme der Eosinophilen und keine Zerstörung der Krypten, Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe).
[f] Klinisches Ansprechen war definiert als ein Rückgang des mMS um ≥ 2 Punkte und ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert und ein Rückgang des RB-Subscore um ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert oder ein absoluter RB-Subscore ≤ 1.
[g] $p < 0,05$.
[h] $p < 0,001$.

*Ergänzende Analyse des mMS 4*
Die Ergebnisse der Wirksamkeit bei Patienten mit einem mMS von 4 (einschließlich ES ≥ 2 und RB-Subscore ≥ 1) stimmten mit denen der primären Analyse überein.

*Isolierte Proktitis*
Unter den Patienten mit isolierter Proktitis zu Studienbeginn erreichte mit Etrasimod ein größerer Anteil in Woche 12 eine klinische Remission als mit Placebo (39 % gegenüber 8 %).

*Frühzeitiges Einsetzen der symptomatischen Verbesserung*
In Woche 4 erreichte im Vergleich zu Placebo ein größerer Anteil der mit Etrasimod behandelten Patienten eine symptomatische Remission (28 % gegenüber 16 %) und eine vollständige symptomatische Remission (12 % gegenüber 4 %), definiert als ein SF-Subscore von 0 und ein RB-Subscore von 0.

*Endoskopische und histologische Beurteilung*
Eine Normalisierung des endoskopischen Erscheinungsbildes der Schleimhaut (endoskopische Remission) wurde als ein ES von „0“ definiert. Im Vergleich zu Placebo erreichte ein größerer Anteil der mit Etrasimod behandelten Patienten in Woche 12 eine endoskopische Remission (17 % gegenüber 8 %).

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein größerer Anteil der mit Etrasimod behandelten Patienten eine endoskopische Remission und einen histologischen Geboes-Score < 2,0 das heißt, dass keine Neutrophilen in den Krypten oder der Lamina propria und keine Zunahme der Eosinophilen, keine Zerstörung der Krypten und kein(e) Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe vorhanden sind) in Woche 12 (10 % gegenüber 5 %).

*Schmerzen im Unterbauch und Stuhldrang*
In Woche 12 war im Vergleich zu Placebo ein größerer Anteil der mit Etrasimod behandelten Patienten frei von Schmerzen im Unterbauch (32 % gegenüber 18 %) und Stuhldrang (21 % gegenüber 12 %).

*Fragebogen zu entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ)*
Mit Etrasimod behandelte Patienten erreichten im Vergleich zu Placebo eine stärkere Verbesserung des IBDQ-Gesamtscore gegenüber dem Ausgangswert. Die Veränderungen im IBDQ-Gesamtscore in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert betrugen unter Etrasimod im Vergleich zu Placebo 47,5 bzw. 30,2.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Etrasimod eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von CU gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach einmaliger oraler Verabreichung von Etrasimod stiegen die $C_{max}$ und die AUC im untersuchten Dosisbereich (0,1 mg bis 5 mg) ungefähr dosisproportional an. Nach mehrfacher Verabreichung stiegen die mittlere $C_{max}$ und AUC etwas stärker als dosisproportional von 0,7 mg auf 2 mg an. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden nach einmal täglicher Gabe von 2 mg innerhalb von 7 Tagen erreicht, mit einer mittleren $C_{max}$ von 113 ng/ml und einer $AUC_{tau}$ von 2163 h*ng/ml. Das geschätzte Etrasimod-Akkumulationsverhältnis im Steady-State liegt zwischen dem 2- bis 3-Fachen. Die Pharmakokinetik von Etrasimod ist bei gesunden Probanden und bei Patienten mit CU ähnlich.

Resorption

Die Zeit ($T_{max}$) bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen ($C_{max}$) nach oraler Verabreichung von Etrasimod über orale Darreichungsformen mit sofortiger Freisetzung beträgt etwa 4 Stunden (Bereich 2 bis 8 Stunden). Die Resorption von Etrasimod ist hoch, basierend auf einer hohen Permeabilität und der Beobachtung, dass relativ wenig intaktes Etrasimod mit den Fäzes ausgeschieden wird (11,2 % der verabreichten radioaktiven Dosis).

*Wirkung von Nahrung*
Nahrungsaufnahme kann zu einer leicht verzögerten Resorption führen (die mittlere $T_{max}$ ist um 2 Stunden erhöht). Nahrung hat keinen Einfluss auf die Expositionswerte von Etrasimod ($C_{max}$ und AUC); daher kann Etrasimod unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht werden.

Verteilung

Etrasimod verteilt sich in den Körpergeweben mit einem mittleren oralen Verteilungsvolumen (Vz/F) von 66 l. Etrasimod ist stark an menschliche Plasmaproteine gebunden (97,9 %), hauptsächlich an

Albumin, und verteilt sich hauptsächlich in der Plasmafraktion des Vollbluts mit einem Blut-Plasma-Verhältnis von 0,7.

Biotransformation

Etrasimod wird weitgehend über CYP2C8 (38 %), CYP2C9 (37 %) und CYP3A4 (22 %) metabolisiert, mit geringen Anteilen über CYP2C19 und CYP2J2. Die hauptsächlich zirkulierende Komponente im Plasma ist unverändertes Etrasimod und die Hauptmetaboliten M3 und M6. Etrasimod trägt am meisten zur S1P-Pharmakologie bei (> 90 %). Etrasimod wird weitgehend durch Oxidation, Dehydrierung und Konjugation durch UGT und Sulfotransferasen metabolisiert.

Etrasimod ist kein Substrat der Transporter P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 oder OCT1/2. Es ist unwahrscheinlich, dass Arzneimittel, die Inhibitoren dieser Transporter sind, die Pharmakokinetik von Etrasimod beeinflussen.

Elimination

Nach oraler Verabreichung betrug die scheinbare orale Clearance im Steady-State (CL/F) etwa 1 l/h. Die mittlere effektive Eliminationshalbwertszeit im Plasma ($t_{1/2}$) von Etrasimod beträgt etwa 30 Stunden.

*Ausscheidung*
Etrasimod wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden, wobei 82 % einer radioaktiven Dosis mit den Fäzes und 4,89 % mit dem Urin ausgeschieden werden. Unverändertes Etrasimod wurde nur in den Fäzes, nicht aber im Urin nachgewiesen.

Wirkung von Etrasimod auf andere Arzneimittel

*In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Etrasimod in der empfohlenen Dosis von 2 mg einmal täglich wahrscheinlich kein klinisch relevantes Wechselwirkungspotenzial für CYP oder Membrantransporter aufweist.

Pharmakokinetik bei bestimmten Patientengruppen

*Eingeschränkte Nierenfunktion*
Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung sind keine Dosisanpassungen erforderlich, da die $C_{max}$ und AUC bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung und Probanden mit normaler Nierenfunktion vergleichbar waren (siehe Abschnitt 4.2). Die Kohorte mit schwerer Nierenfunktionsstörung umfasste 2 Probanden mit einer eGFR ≤ 29 mL/min (nicht hämodialysepflichtig) und 6 Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz, welche eine Hämodialyse vor der Verabreichung von Etrasimod erhalten hatten. Die Auswirkungen einer nach der Verabreichung von Etrasimod durchgeführten Hämodialyse wurden nicht untersucht.

*Eingeschränkte Leberfunktion*
Etrasimod ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Die Gesamt-AUC-Parameter von Etrasimod sind bei Probanden mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Leberfunktionseinschränkung für die untersuchte Einzeldosis von 2 mg um 13 %, 29 % bzw. 57 % höher als bei Probanden mit normaler Leberfunktion.

*Ältere Patienten*
Populationspharmakokinetische Analysen zeigten, dass das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Etrasimod bei Patienten über 65 Jahren hat (n = 40 [3,7 %] der Patienten waren ≥ 65 Jahre alt). Es gibt keinen bedeutenden Unterschied in der Pharmakokinetik bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten.

*Körpergewicht*
Die systemische Exposition von Etrasimod 2 mg wird bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg durch Unterschiede im Körpergewicht nicht in klinisch bedeutsamem Ausmaß verändert. Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg wird eine etwa 1,5-Fache Erhöhung der Exposition vorhergesagt (siehe Abschnitt 4.2).

*Geschlecht, ethnische Herkunft/Zugehörigkeit*
Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass Geschlecht, ethnische Herkunft oder Zugehörigkeit keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Etrasimod haben.

*Kinder und Jugendliche*
In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden bei erwachsenen und älteren jugendlichen Patienten (16 bis < 18 Jahre alt) mit CU ähnliche Etrasimod-Expositionen vorhergesagt.

Es liegen keine Daten über die Verabreichung von Etrasimod an pädiatrische oder jugendliche Patienten im Alter von unter 16 Jahren vor.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten lassen keine besonderen Gefahren für Etrasimod beim Menschen erkennen, mit folgender Ausnahme: In 3- und 9-Monatsstudien zur Toxizität mit wiederholter Gabe an Hunden wurden Veränderungen der Arterien des linken Ventrikels (Hypertrophie/Hyperplasie der Tunica media) bei Expositionen ≥ 24-Fachen der für Menschen empfohlenen Dosis (recommended human dose, RHD) auf der Grundlage der AUC beobachtet. Die Relevanz dieses Befundes für den Menschen ist unklar. Darüber hinaus wurde die Exposition gegenüber den Hauptmetaboliten beim Menschen (M3 und M6) ausschließlich an Ratten untersucht. Die Relevanz für den Menschen ist unklar.

Fertilität und Reproduktionstoxizität

Etrasimod hatte bei Ratten bis zur höchsten untersuchten Dosis keine Auswirkung auf die männliche und weibliche Fertilität. Diese Dosis entsprach bei männlichen Ratten einer Expositionsspanne von ungefähr dem 467-Fachen der systemischen Exposition beim Menschen bei der RHD und bei weiblichen Ratten dem 21-Fachen.

Die tägliche Gabe von Etrasimod an trächtige Ratten und Kaninchen während der Organogenese führte zu Postimplantationsverlust mit einer entsprechend geringeren Anzahl lebensfähiger Föten und fötalen äußeren, viszeralen und/oder skelettalen Missbildungen und Variationen, ohne dass eine maternale Toxizität vorlag. Fehlbildungen wurden bei der niedrigsten bei Ratten untersuchten Dosis beobachtet, bei der die maternale Plasma-AUC etwa dem 5-Fachen der menschlichen Plasma-AUC bei der RHD entsprach. Die Exposition bei der Dosis ohne schädliche Wirkungen (2 mg/kg/Tag) beim Kaninchen war etwa 0,8-mal so hoch wie die Exposition beim Menschen bei der RHD von 2 mg/Tag.

Nach täglicher oraler Gabe von Etrasimod während der Trächtigkeit und Laktation an Ratten wurden bei F1-Jungtieren ein geringeres durchschnittliches Gewicht, eine geringere Lebensfähigkeit der Jungtiere sowie eine verminderte Fruchtbarkeit und Reproduktionsleistung (Abnahme der Implantationen und erhöhter Präimplantationsverlust) beobachtet. Die Plasmaexposition (AUC) bei

Muttertieren bei der niedrigsten getesteten Dosis entsprach (1,1-fach) derjenigen beim Menschen bei der RHD. Etrasimod wurde im Plasma von F1-Jungtieren nachgewiesen, was auf eine Exposition durch die Milch des säugenden Muttertieres hinweist.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Magnesiumstearat (E470b)
Mannitol (E421)
Mikrokristalline Cellulose (E460i)
Natriumstärkeglykolat (Typ A)

Filmüberzug

Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E133)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)
Tartrazin-Aluminiumsalz (E102)
Macrogol 4000 (E1521)
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen in Bezug auf die Temperatur erforderlich. Zum Schutz vor Feuchtigkeit in der Originalverpackung aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), verschlossen mit einer Polypropylenkappe, Trockenmittel direkt in die Kappe integriert. Packungsgröße: 30 Filmtabletten.

Blisterstreifen aus Aluminium, beschichtet mit einer Folie aus orientiertem Polyamin (oPA) und integrierter Trockenmittelschicht (HDPE/LDPE), mit einer Aluminium/LDPE-Unterlage. Jede Packung enthält 28 oder 98 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16 Februar 2024

## 10. STAND DER INFORMATION

August 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

---

**VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND**
Verschreibungspflichtig

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH**
Rezept- und apothekenpflichtig

**PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND**
Velsipity 2 mg Filmtabletten: 28 Filmtabletten
Velsipity 2 mg Filmtabletten: 98 Filmtabletten

**PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH**
Velsipity 2 mg Filmtabletten: 28 Filmtabletten

**REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND**
PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

**REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH**
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0