

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Velsipity 2 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder etrasimodarginin svarende til 2 mg etrasimod.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 0,0156 mg af farvestoffet tartrazin (E102).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Grøn, rund, filmovertrukket tablet med en diameter på ca. 6 mm med "ETR" præget på den ene side og "2" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Velsipity er indiceret til behandling af patienter i alderen 16 år og derover med moderat til svær, aktiv colitis ulcerosa, som har haft utilstrækkeligt respons, har mistet respons eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller et biologisk stof.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes under opsyn af en læge med erfaring i behandling af colitis ulcerosa.

Dosering

Den anbefalede dosis er 2 mg etrasimod taget én gang dagligt.

Glemt dosis

Hvis en dosis glemmes, skal den ordinerede dosis tages på det næste planlagte tidspunkt. Den næste dosis må ikke være en dobbeltdosis.

Dosisafbrydelse

Hvis behandlingen afbrydes i 7 eller flere på hinanden følgende dage, anbefales det, at de første 3 doser tages sammen med mad, når behandlingen genoptages.

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter i alderen 65 år eller derover (se pkt. 5.2).

Etrasimod skal anvendes med forsigtighed til patienter over 65 år på grund af de begrænsede data og mulig øget risiko for bivirkninger i denne population.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion. Etrasimod bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

Pædiatrisk population

Etrasimods sikkerhed og virkning hos børn og unge under 16 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Med baggrund i de begrænsede data hos unge patienter på 16 år og derover bør etrasimod anvendes med forsigtighed, hvis legemsvægt er lavere end 40 kg, på grund af risikoen for øget eksponering (se pkt. 5.2).

Administration

Oral anvendelse.

Det anbefales, at etrasimod administreres sammen med mad i de første 3 dage for at dæmpe potentielle virkninger i form af transitorisk sænkning af hjertefrekvensen i forbindelse med initiering af behandlingen (se pkt. 4.4). Etrasimod kan derefter tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Tabletterne skal synkes hele med vand og må ikke deles, knuses eller tygges, da disse metoder ikke er blevet undersøgt i kliniske forsøg.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Immundefekt (se pkt. 4.4).
- Patienter, som i de seneste 6 måneder har haft myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris, apopleksi, transitorisk cerebral iskæmi, indlæggelseskrævende dekomenseret hjerteinsufficiens eller hjerteinsufficiens af klasse III/IV ifølge New York Heart Association (NYHA).
- Patienter med tidligere eller nuværende Mobitz type II andengrads eller tredjegrads atrioventrikulært (AV) blok, syg sinus-syndrom eller sino-atrialblok, medmindre patienten har en fungerende pacemaker.
- Svær aktiv infektion, aktiv kronisk infektion som fx hepatitis eller tuberkulose (se pkt. 4.4).
- Aktive maligniteter.
- Svært nedsat leverfunktion.
- Gravide kvinder og kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraktion (se pkt. 4.4 og 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Bradyarytmi og forsinkelser i atrioventrikulær overledning

Initiering af behandling med etrasimod

Forud for initiering af behandling med etrasimod skal alle patienter have taget et elektrokardiogram (ekg) for at undersøge, om der er præeksisterende hjerteabnormiteter. Hos patienter med visse præeksisterende lidelser anbefales monitorering ved første dosis (se nedenfor). Når behandling

genoptages efter afbrydelse på 7 eller flere på hinanden følgende dage, skal det overvejes at gentage *baseline*-ekg og/eller monitorere patienten afhængig af resultatet af den første undersøgelse, ændring af patientkarakteristika, og varighed af afbrydelse.

Initiering af behandling med etrasimod kan resultere i et transitorisk fald i hjertefrekvens og forsinkelser i AV-overledning (se pkt. 4.8 og 5.1).

Forsigtighed skal udvises, hvis etrasimod gives til patienter, der er i behandling med beta-blokkere på grund af mulig additive virkninger i form af sænkning af hjertefrekvensen. Ligeledes skal der udvises forsigtighed, hvis patienten er i behandling med calciumantagonister, lægemidler, der forårsager QT-forlængelse, klasse Ia- og klasse III-antiarytmika (se pkt. 4.5), da samtidig administration af disse stoffer og etrasimod kan føre til additive virkninger.

Midlertidig afbrydelse af behandlingen med beta-blokkere kan være nødvendig ved initiering af etrasimod afhængig af hjertefrekvens i hvile før initiering af etrasimod (se også afsnit nedenfor og pkt. 4.5). Hvis afbrydelse er nødvendig, kan behandling med beta-blokkere genoptages afhængig af hvornår, hjertefrekvensen er tilbage på *baseline*-niveau. Beta-blokker-behandling kan initieres hos patienter, der får stabile doser af etrasimod.

En kardiolog skal tages med på råd forud for initiering af etrasimod med henblik på at fastlægge det overordnede benefit/risk-forhold og den mest hensigtsmæssige monitoreringsstrategi for patienter med følgende lidelser:

- Signifikant QT-forlængelse (QTcF \geq 450 msek. hos mænd, \geq 470 msek. hos kvinder).
- Arytmi, som kræver behandling med antiarytmika af klasse Ia eller klasse III.
- Ustabil iskæmisk hjertesygdom, tidligere hjertestop, cerebrovaskulær sygdom (som er forekommet mere end 6 måneder før initiering af behandlingen) eller ukontrolleret hypertension.
- Tidligere symptomatisk bradykardi, recidiverende kardiogen synkope eller svær ubehandlet søvnapnø.

Monitorering af første dosis hos patienter med visse præsisterende hjertesygdomme

På grund af risikoen for transitorisk sænkning af hjertefrekvensen i forbindelse med initiering af behandling med etrasimod anbefales det, at første dosis ledsages af 4 timers overvågning for symptomer på symptomatisk bradykardi hos patienter med en hvilepuls på $<$ 50 slag pr. minut, andengrads [Mobitz type I] AV-blok eller tidligere myokardieinfarkt eller hjertesvigt (se pkt. 4.3).

Patienten skal kontrolleres med puls- og blodtryksmåling hver time i denne 4-timers periode. Det anbefales at tage et ekg før og ved afslutningen af denne 4-timers periode.

Yderligere overvågning af patienten anbefales, hvis følgende gælder efter afslutningen af denne 4 timers periode:

- Hjertefrekvensen er $<$ 45 slag pr. minut.
- Hjertefrekvensen er på den laveste værdi målt efter indtagelse af dosis, hvilket tyder på, at det maksimale fald i hjertefrekvensen muligvis ikke er forekommet endnu.
- Et ekg viser tegn på ny debut af andengrads eller højere AV-blok.
- QTc-intervallet er \geq 500 msek.

I disse tilfælde skal passende behandling indledes, og observation skal fortsætte, indtil symptomerne/fundene ikke længere er til stede. Ved behov for medicinsk behandling skal monitoreringen fortsætte natten over, og en 4-timers monitoreringsperiode skal gentages efter den anden dosis etrasimod.

Infektioner

Risiko for infektioner

Etrasimod forårsager en gennemsnitlig reduktion i lymfocytallet i perifert blod i intervallet 43-55 % af *baseline*-værdierne i løbet af 52 uger som følge af reversibel sekvestring af lymfocytter i lymfæv (se pkt. 5.1). Etrasimod kan derfor øge modtageligheden over for infektioner (se pkt. 4.8).

Inden behandlingen indledes, skal der foreligge en nylig komplet blodtælling, herunder lymfocytaltal (dvs. indhentet inden for de seneste 6 måneder eller efter seponering af tidligere behandling mod colitis ulcerosa).

Det anbefales desuden at kontrollere komplet blodtælling regelmæssigt under behandlingen. Hvis et absolut lymfocytaltal på $< 0,2 \times 10^9/l$ bekræftes, skal behandlingen med etrasimod afbrydes, indtil niveauerne når $> 0,5 \times 10^9/l$, hvorefter genoptagelse af behandlingen med etrasimod kan overvejes (se pkt. 4.2).

Initiering af behandling med etrasimod hos patienter med en hvilken som helst aktiv infektion skal udsættes, indtil infektionen er overstået (se pkt. 4.3).

Patienter skal instrueres i straks at fortælle det til lægen, hvis der forekommer symptomer på infektion. Der skal iværksættes effektive diagnostiske og terapeutiske strategier hos patienter, der får symptomer på infektion, mens de er i behandling.

Hvis en patient udvikler en alvorlig infektion, skal det overvejes at afbryde behandlingen med etrasimod.

Da resterende farmakodynamiske virkninger som fx nedsættelse af det perifere lymfocytaltal kan vare ved i op til 2 uger efter seponering af etrasimod, skal overvågning for infektion fortsættes i hele denne periode (se pkt. 5.1).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML er en opportunistisk virusinfektion i hjernen, der skyldes John Cunningham-virus (JCV), og som typisk forekommer hos immunkompromitterede personer. PML kan medføre dødsfald eller svær funktionsnedsættelse. Typiske symptomer på PML er forskelligartede, progredierer over dage til uger og omfatter progressiv kraftsløshed i den ene side af kroppen eller klodsethed, synsforstyrrelser og ændret tankevirksomhed, hukommelsesevne og orientering, hvilket fører til konfusion og personlighedsforandringer.

PML er rapporteret hos patienter med multipel sklerose, som fik behandling med sphingosin 1-phosphat (S1P)-receptormodulatorer, og det er blevet forbundet med visse risikofaktorer (fx immunkompromitterede patienter og polyterapi med immunsuppressiva). Lægen skal være opmærksom på kliniske symptomer eller uforklarlige neurologiske fund, der kan tyde på PML. Ved mistanke om PML skal behandlingen med etrasimod afbrydes, indtil PML er blevet udelukket ved hjælp af en passende diagnostisk udredning.

Hvis PML bekræftes, skal behandlingen med etrasimod seponeres.

Tidligere og samtidig behandling med antineoplastika, immunmodulerende stoffer eller non-kortikosteroid immunsuppressiv behandling

I kliniske forsøg måtte de patienter, der fik etrasimod, ikke få samtidig behandling med antineoplastika, immunmodulerende stoffer eller non-kortikosteroid immunsuppressiv behandling anvendt til behandling af colitis ulcerosa. I kliniske forsøg var samtidig anvendelse af kortikosteroider tilladt, men der foreligger begrænsede langtidsdata om samtidig brug af etrasimod og kortikosteroider (se pkt. 5.1).

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af antineoplastika, immunmodulerende stoffer eller immunsuppressiva (herunder kortikosteroider) på grund af risikoen for additive virkninger på immunsystemet under en sådan behandling (se pkt. 4.5).

Ved skift til etrasimod fra immunsuppressiva skal der tages højde for varigheden af virkningerne og virkningsmekanismen for at undgå utilsigtede additive virkninger på immunsystemet. Der kan være behov for en passende udvaskningsperiode.

Vaccinationer

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende sikkerhed og virkning af vaccinationer hos patienter, der tager etrasimod. Vaccinationer kan være mindre virksomme, hvis de administreres under behandling med etrasimod. Hvis det er nødvendigt at anvende en levende svækket vaccine, skal den administreres mindst 4 uger inden initiering af behandlingen med etrasimod. Anvendelse af levende svækkede vacciner skal undgås under og i mindst 2 uger efter behandling med etrasimod (se pkt. 5.1).

Det anbefales at sikre, at patienten har fået alle nødvendige vaccinationer i henhold til gældende retningslinjer for vaccination, inden behandlingen med etrasimod indledes.

Leverskade

Der kan forekomme forhøjede aminotransferaser hos patienter, der får etrasimod (se pkt. 4.8). Der skal foreligge nylige undersøgelser af transaminase- og bilirubinniveauer (dvs. inden for de seneste 6 måneder), før behandling med etrasimod indledes.

I fravær af kliniske symptomer skal levertransaminase- og bilirubinniveauerne monitoreres 1, 3, 6, 9 og 12 måneder efter initiering af behandlingen, og derefter med jævne mellemrum.

Leverenzymers skal undersøges hos patienter, der udvikler symptomer, som tyder på nedsat leverfunktion, som fx uforklarlig kvalme, opkastning, abdominalsmerter, udmattelse, madlede eller ikterus og/eller mørkfarvet urin. Etrasimod skal seponeres, hvis signifikant leverskade bekræftes (fx alaninaminotransferase (ALAT) over 3 gange øvre normalgrænse (ULN) og total bilirubin over 2 gange ULN).

Genoptagelse af behandlingen afhænger af, hvorvidt der kan fastlægges en anden årsag til leverskaden, og af fordelene for patienten ved at genoptage behandlingen med etrasimod kontra risikoen for recidiv af nedsat leverfunktion. Selv om der ikke foreligger nogen data, der fastlægger, at patienter med præeksisterende leversygdom har øget risiko for at udvikle forhøjede leverfunktionstestværdier, hvis de tager etrasimod, skal der udvises forsigtighed hos patienter med signifikant leversygdom i anamnesen.

Forhøjet blodtryk

I kliniske forsøg blev hypertension rapporteret hyppigere hos patienter, der fik behandling med etrasimod, end hos patienter, der fik behandling med placebo (se pkt. 4.8). Blodtrykket skal monitoreres under behandlingen med etrasimod og behandles på passende vis.

Kvinder i den fertile alder

Baseret på dyreforsøg kan etrasimod forårsage fosterskader (se pkt. 4.6 og 5.3). På grund af risikoen for fosteret er etrasimod kontraindiceret under graviditet og hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.3 og 4.6). Inden behandlingen indledes, skal kvinder i den fertile alder informeres om denne risiko for fosteret, der skal foreligge en negativ graviditetstest, og der skal anvendes sikker kontraception under behandling og i mindst 14 dage efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.6).

Makulaødem

S1P-receptormodulatorer, herunder etrasimod, er blevet forbundet med en øget risiko for makulaødem. Makulaødem med eller uden synsforstyrrelser er blevet rapporteret hos 0,3 % af de patienter, der er blevet behandlet med Velsipity.

Patienter med diabetes mellitus, uveitis og/eller underliggende/samtidig retinasygdom i anamnesen har øget risiko for at få makulaødem under behandling med etrasimod (se pkt. 4.8). Det anbefales, at der foretages en øjenundersøgelse hos disse patienter inden opstart af behandling med etrasimod, og at der gennemføres kontrolundersøgelser under behandlingen.

Hos patienter uden ovennævnte risikofaktorer anbefales det, at der foretages en øjenundersøgelse af fundus, herunder makula, inden for 3-4 måneder efter opstart af behandling med etrasimod (der er rapporteret tilfælde med etrasimod inden for denne tidsramme) og ved enhver forekomst af synsforstyrrelser, mens patienten tager etrasimod.

Patienter, der udvikler synsrelaterede symptomer på makulaødem, skal udredes, og ved bekræftelse skal behandlingen med etrasimod seponeres. Det skal besluttes, om behandlingen med etrasimod skal genoptages efter bedring, under hensyntagen til de potentielle fordele og risici for den enkelte patient.

Maligniteter

Der er rapporteret om tilfælde af maligniteter (herunder kutane maligniteter) hos patienter, der fik behandling med S1P-receptormodulatorer. Hvis der observeres en mistænkelig hudlæsion, skal den omgående udredes.

Da der er en potentiel risiko for maligne hudvækster, skal patienter, der får behandling med etrasimod, rådgives om at undgå at blive udsat for sollys uden beskyttelse. Disse patienter må ikke samtidig få lysbehandling med UVB-stråling eller PUVA-fotokemoterapi.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af PRES hos patienter, der fik S1P-receptormodulatorer. Hvis en patient, der får behandling med etrasimod, udvikler neurologiske eller psykiske symptomer (fx kognitiv svækkelse, adfærd ændringer, kortikale synsforstyrrelser eller ethvert andet neurologisk kortikalt symptom), et symptom, der tyder på en stigning i det intrakranielle tryk, eller accelereret neurologisk funktionsnedsættelse, skal lægen straks bestille en komplet objektiv og neurologisk undersøgelse og overveje en MRI. Symptomerne på PRES er sædvanligvis reversible, men kan udvikle sig til iskæmisk apopleksi eller cerebral hæmoragi. Forsinkelser i diagnosticering og behandling kan medføre permanente neurologiske følgeskader. Ved mistanke om PRES skal behandlingen med etrasimod seponeres.

Interaktion med andre lægemidler, CYP2C9-polymorfisme

Etrasimod må ikke gives samtidig med et terapeutisk stof eller en kombination af stoffer, der er moderate til potente hæmmere af to eller flere af følgende CYP-enzymmer (CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4). Dette skyldes risikoen for øget eksponering for etrasimod (se pkt. 4.5).

Det frarådes at bruge etrasimod ved samtidig administration af et terapeutisk stof eller en kombination af stoffer, der er moderate til potente induktorer af to eller flere af følgende CYP-enzymmer (CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4). Dette skyldes risikoen for nedsat eksponering for etrasimod (se pkt. 4.5).

Det frarådes at bruge etrasimod hos patienter, der vides eller formodes at have ringe CYP2C9-metaboliseringsstatus (< 5 % af befolkningen), og som tager lægemidler, der er moderate eller potente hæmmere af CYP2C8 og/eller CYP3A4 på grund af risiko for øget eksponering for etrasimod (se pkt. 4.5).

Virksomheder på luftvejene

Der er blevet observeret reduktion i absolut forceret ekspiratorisk volumen i løbet af 1 sekund (FEV₁) og forceret vitalkapacitet (FVC) hos patienter, der fik behandling med S1P-receptormodulatorer, herunder etrasimod. Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af etrasimod hos patienter med svær luftvejssygdom (fx pulmonal fibrose, astma og kronisk obstruktiv lungesygdom).

Hjælpstoffer

Tartrazin

Dette lægemiddel indeholder tartrazin (E102), som kan medføre allergiske reaktioner.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virksomheden af hæmmere af CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4 på etrasimod

Samtidig administration af etrasimod og *steady state* fluconazol (en moderat CYP2C9- og CYP3A4-hæmmer) øgede eksponeringen (AUC) for etrasimod med 84 %. Samtidig administration af etrasimod og et terapeutisk stof eller en kombination af stoffer, der er moderate til potente hæmmere af to eller flere af følgende CYP-enzymers (CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4) (fx fluconazol), øger eksponeringen for etrasimod og frarådes (se pkt. 4.4).

Virksomheden af induktorer af CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4 på etrasimod

Samtidig administration af etrasimod og rifampicin (en potent CYP3A4- og moderat CYP2C8- og CYP2C9-induktor) nedsatte eksponeringen (AUC) for etrasimod med 49 %. Samtidig administration af etrasimod og et terapeutisk stof eller en kombination af stoffer, der er moderate til potente induktorer af to eller flere af følgende CYP-enzymers (CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4) (fx rifampicin, enzalutamid), nedsætter eksponeringen for etrasimod og frarådes (se pkt. 4.4).

Virksomheden af CYP2C9-polymorfisme

På grund af potentialet for øget eksponering for etrasimod frarådes samtidig administration af etrasimod hos patienter, der vides eller formodes at have ringe CYP2C9-metaboliseringsstatus (< 5 % af befolkningen), og som tager lægemidler, der er moderate eller potente hæmmere af CYP2C8 og/eller CYP3A4 (se pkt. 4.4).

Betablokkere og calciumantagonister

Initiering af behandling med en betablokker ved stabil behandling med etrasimod er ikke blevet undersøgt.

Virksomheden af samtidig administration af etrasimod og en calciumantagonist er ikke blevet undersøgt.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der får lægemidler, som sænker hjertefrekvensen eller reducerer den atrioventrikulære overledning på grund af de mulige additive virkninger på nedsættelsen af hjertefrekvensen (se pkt. 4.4).

Antiarytmika, QT-forlængende lægemidler og lægemidler, der kan nedsætte hjertefrekvensen

Etrasimod er ikke blevet undersøgt hos patienter, der tager QT-forlængende lægemidler.

Antiarytmika af klasse Ia (fx quinidin, procainamid) og klasse III (fx amiodaron, sotalol) er blevet forbundet med tilfælde af torsades de pointes hos patienter med bradykardi. Hvis behandling med etrasimod overvejes hos patienter, der får antiarytmika af klasse Ia eller klasse III, skal en kardiolog konsulteres (se pkt. 4.4).

På grund af de mulige additive virkninger på hjertefrekvensen skal en kardiolog konsulteres, hvis behandling med etrasimod overvejes hos patienter, der får QT-forlængende lægemidler (se pkt. 4.4).

Antineoplastika, immunmodulerende stoffer eller immunsuppressiva bortset fra kortikosteroider

Etrasimod er ikke blevet undersøgt i kombination med antineoplastika, immunmodulerende stoffer eller non-kortikosteroid immunsuppressiv behandling. Der skal udvises forsigtighed under samtidig administration på grund af risikoen for additive virkninger på immunsystemet under en sådan behandling og i ugerne efter administration (se pkt. 4.4).

Vaccination

Vaccinationer kan være mindre virksomme, hvis de administreres under og i op til 2 uger efter seponering af behandlingen med etrasimod. Anvendelse af levende svækkede vacciner kan indebære risiko for infektion og skal derfor undgås under behandling med etrasimod og i mindst 2 uger efter seponering af behandlingen med etrasimod (se pkt. 4.4).

Orale kontrceptiva

Der er ikke blevet observeret nogen klinisk signifikante forskelle i farmakokinetik og farmakodynamik for et oralt kontrceptivum indeholdende 30 mikrog ethinylestradiol og 150 mikrog levonorgestrel ved samtidig administration af etrasimod. Samtidig administration af etrasimod og et oralt kontrceptivum indeholdende ethinylestradiol og levonorgestrel øger AUC-værdierne for ethinylestradiol og levonorgestrel med henholdsvis ca. 24 % og 32 %.

Pædiatrisk population

Interaktionsforsøg er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Etrasimods virkning på human fertilitet er ikke blevet evalueret. I dyreforsøg blev der ikke observeret nogen negative virkninger på fertilitet (se pkt. 5.3).

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder

Velsipity er kontraindiceret til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.3). Derfor skal der foreligge en negativ graviditetstest hos kvinder i den fertile alder, og de skal rådgives om den alvorlige risiko for fosteret. I den periode, hvor etrasimod elimineres fra kroppen efter ophør af behandlingen, kan den potentielle risiko for fosteret fortsat være til stede, og kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling med etrasimod og i mindst 14 dage efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

Der findes desuden specifikke foranstaltninger i Tjekliste til sundhedspersoner. Disse foranstaltninger skal iværksættes inden ordination af etrasimod til kvindelige patienter og under behandlingen.

Graviditet

Der er begrænsede data for anvendelse af etrasimod til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Klinisk erfaring med en anden sphingosin 1-phosphatreceptormodulator tyder på en 2 gange højere risiko for større medfødte misdannelser ved administration under graviditeten sammenlignet med den hyppighed, der observeres hos den generelle population. Baseret på human erfaring kan etrasimod forårsage medfødte misdannelser, hvis det gives i det første trimester af graviditeten. De begrænsede humane data, der er tilgængelige for etrasimod, tyder også på øget risiko for unormalt udfald af graviditeten. Derfor er Velsipity kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Etrasimod skal stoppes mindst 14 dage før planlægning af en graviditet (se pkt. 4.4). Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun er i behandling med etrasimod, skal behandlingen straks seponeres. Der skal gives medicinsk rådgivning om risikoen for skadelige virkninger på fosteret forbundet med behandlingen, og der skal gennemføres opfølgende undersøgelser.

Amning

Det er ukendt, om etrasimod udskilles i modermælk. Et forsøg med diegivende rotter tyder på, at etrasimod udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Etrasimod må ikke bruges under amning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner

Etrasimod påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienter, der oplever svimmelhed efter at have taget etrasimod, skal dog afholde sig fra at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil svimmelheden er gået over (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er lymfopeni (11 %) og hovedpine (7 %).

Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, der er observeret hos patienter, som har fået behandling med etrasimod, er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Bivirkningerne inden for hver systemorganklasse og hyppighed er angivet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Hyppighederne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) og sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$).

Tabel 1: Bivirkninger

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme		Urinvejsinfektion ^a , nedre luftvejsinfektion ^b	
Blod og lymfesystem	Lymfopeni ^c	Neutropeni	
Metabolisme og ernæring		Hyperkolesterolem ⁱ ^d	
Nervesystemet		Hovedpine, svimmelhed	
Øjne		Nedsat synsevne	Makulaødem

Hjerte		Bradykardi ^e	Atrioventrikulært blok ^f
Vaskulære sygdomme		Hypertension	
Lever og galdeveje		Forhøjede leverenzzymer	

^a Urinvejsinfektion omfatter urinvejsinfektion og cystit.

^b Nedre luftvejsinfektioner omfatter bronkitis og pneumoni

^c Lymfopeni omfatter lymfopeni, nedsat lymfocytantal og nedsat lymfocytprocent.

^d Hyperkolesterolemia omfatter hyperkolesterolemia og øget kolesterol i blodet.

^e Bradykardi omfatter bradykardi og sinusbradykardi. Se ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger” nedenfor.

^f Atrioventrikulært blok omfatter første- eller andengrads Mobitz type I. Se ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger nedenfor”.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bradyarytmi

I ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 blev der rapporteret bradykardi som bivirkning på dagen for initiering af behandling hos 1,5 % af de patienter, der fik behandling med etrasimod. På dag 2 blev bradykardi rapporteret som bivirkning hos 0,4 % af de patienter, der fik behandling med etrasimod. Bradykardi ses hyppigere ved ekg-monitorering (se pkt. 5.1).

I ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 blev første- eller andengrads Mobitz type I AV-blok på den dag, hvor behandlingen blev initieret, rapporteret som bivirkninger hos 0,6 % af de patienter, der fik behandling med etrasimod. De fleste hændelser med AV-blok var transitoriske og asymptomatiske. Forlænget PR-interval ses hyppigere ved ekg-monitorering (se pkt 5.1).

Infektioner

I ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 var den overordnede hyppighed af infektioner og hyppighed af alvorlige infektioner hos patienter, der fik behandling med etrasimod, sammenlignelig med hyppighederne hos patienter, som fik placebo (henholdsvis 18,8 % vs. 17,7 % og 0,6 % vs. 1,9 %). Etrasimod øger risikoen for urinvejsinfektioner og nedre luftvejsinfektioner (se tabel 1).

Fald i lymfocyt- og neutrofilantal i blodet

Etrasimod blokerer delvist og reversibelt lymfocytternes evne til at forlade lymfeorganerne, hvilket nedsætter antallet af lymfocytter i perifert blod (se pkt. 5.1). Andelen af patienter, som fik behandling med etrasimod, og som havde lymfocytantal på under $0,2 \times 10^9/l$, var 3,5 % i ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12. Disse hændelser førte ikke til seponering af behandlingen. Etrasimod forårsagede en reversibel reduktion af neutrofilantal; andelen af patienter behandlet med etrasimod, som oplevede neutrofilantal lavere end $0,5 \times 10^9/l$ var 0,2% i ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12. Disse hændelser førte ikke til seponering af behandlingen.

Forhøjede leverenzzymer

I ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 forekom forhøjelser i ALAT op til 5 gange og 3 gange ULN eller derover hos henholdsvis 0,9 % og 4,0 % af de patienter, der fik behandling med etrasimod.

Størstedelen (75 %) af patienterne med ALAT større end 3 gange ULN fortsatte behandlingen med etrasimod, og værdierne faldt til under 3 gange ULN under behandlingen.

Den samlede procentdel af seponering på grund af forhøjede leverenzzymer var 0,4 % af de patienter, der fik behandling med etrasimod.

Forhøjede leverenzzymer omfatter tilfælde af forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjede leverenzzymer, unormal leverfunktion, leversygdom, unormale leverfunktionstest og forhøjede aminotransferaser (se tabel 1).

Forhøjet blodtryk

I ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 havde de patienter, der fik behandling med etrasimod, en gennemsnitlig stigning på ca. 1-4 mmHg i systolisk blodtryk og ca. 1-2 mmHg i diastolisk blodtryk. Stigningen blev først påvist efter 2 ugers behandling og forblev inden for det angivne gennemsnitlige interval for stigninger i blodtryk under hele behandlingen. Hypertension blev rapporteret som en bivirkning hos 2,1 % af de patienter, der fik behandling med etrasimod. Alle hændelserne var af let til moderat sværhedsgrad.

Makulaødem

I ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 blev der rapporteret om makulaødem hos 0,4 % af de patienter, der fik behandling med etrasimod.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk.

4.9 Overdosering

Patienter, der får en overdosering af etrasimod, skal monitoreres for symptomer på bradykardi. Dette kan omfatte monitorering natten over. Der skal tages målinger af hjertefrekvens og blodtryk samt et ekg med jævne mellemrum. Der findes intet specifikt antidot mod etrasimod. Den nedgang i hjertefrekvens, som etrasimod inducerer, kan reverteres med parenteral atropin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, sphingosin 1-phosphat (S1P)-receptormodulatorer, etrasimod, ATC-kode: L04AE05

Virkningsmekanisme

Etrasimod er en sphingosin-1-phosphat (S1P)-receptormodulator, som binder sig til S1P-receptorerne 1, 4 og 5 (S1P_{1,4,5}), og er en afbalanceret G-protein- og beta-arrestinagonist på S1P₁. Etrasimod har minimal aktivitet på S1P₃ og ingen aktivitet på S1P₂. Etrasimod blokerer delvist og reversibelt lymfocytternes evne til at forlade lymfeorganerne, hvilket nedsætter antallet af lymfocytter i perifert blod, og nedsætter dermed antallet af aktiverede lymfocytter i vævet.

Etrasimods terapeutiske virkningsmekanisme over for colitis ulcerosa kendes ikke, men den kan omfatte nedsættelse af lymfocytmigration til steder med inflammation. Den etrasimod-inducerede nedgang i lymfocytter i det perifere kredsløb har forskellige virkninger på lymfocytunderpopulationerne, og de største nedgange ses i celler, der er involveret i det adaptive immunrespons, der er kendt for at være involveret i at drive colitis ulcerosa-patologien. Etrasimod har minimal virkning på celler, der er involveret i det medfødte immunrespons, som bidrager til den immunologiske overvågning.

Farmakodynamisk virkning

Hjertefrekvens og -rytme

Etrasimod kan resultere i en transitorisk nedgang i hjertefrekvens og forsinkelser i AV-overledning efter initiering af behandlingen (se pkt. 4.4 og 4.8). På dag 1 hos patienter med colitis ulcerosa i ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 havde 33% af patienterne bradykardi (nadir-hjertefrekvens under 60 slag pr. minut indenfor de første 4 timer), eller signifikant bradykardi hos 2,5% (nadir-hjertefrekvens under 50 slag pr. minut). Ingen patienter havde hjertefrekvens < 40 slag pr. minut efter første dosis. Den største gennemsnitlige nedgang i hjertefrekvens blev observeret 2 eller 3 timer efter dosering. På dag 1 var den gennemsnitlige (SD) ændring i PR-interval fra før dosering til 4 timer efter dosering af etrasimod 5,5 msek. (18,84). Forlænget PR-interval > 200 msek. blev set ved ekg hos 5.1% af patienterne og højere grad af forlængelse (> 230 msek.) hos 1,8% af patienterne.

Fald i lymfocyt- og neutrofilital i blodet

I kontrollerede kliniske forsøg faldt de gennemsnitlige lymfocytital til ca. 50 % af *baseline* efter 2 uger (gennemsnitlige lymfocytital i blod er ca. $0,9 \times 10^9/l$), hvilket var i overensstemmelse med virkningsmekanismen, og de nedsatte lymfocytital blev opretholdt gennem hele perioden med behandling med etrasimod én gang om dagen. Et fald i neutrofilital blev set i kontrollerede kliniske forsøg med etrasimod. Gennemsnitlige neutrofilital lå generelt i normalområdet under etrasimod-behandling. Lavt neutrofilital blev opretholdt ved etrasimodbehandling og var reversibelt ved seponering af behandling.

Undergrupperne B-celler [CD19⁺] og T-celler [CD3⁺] samt T-hjælperceller [CD3⁺CD4⁺] og T-cytotoksiske celler [CD3⁺CD8⁺] i perifert blod blev alle nedsat, mens naturlige dræber (NK)-celler og monocytter ikke blev. T-hjælpercellerne var mere følsomme over for virkningerne af etrasimod end T-cytotoksiske celler.

Absolutte lymfocytital i perifert blod vendte tilbage til normalområdet hos 90 % af patienterne inden for 1-2 uger efter ophør med behandlingen, ud fra en populationsfarmakokinetisk/farmakodynamisk model.

Klinisk virkning og sikkerhed

Etrasimods virkning blev undersøgt i 2 randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske forsøg (ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12) med patienter i alderen 16-80 år med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa.

I begge forsøg blev der inkluderet patienter, som havde et utilstrækkeligt respons, som havde mistet respons, eller som var intolerante over for en eller flere af følgende behandlingsmuligheder: orale aminosalicylater, kortikosteroider, thiopuriner, Januskinasehæmmere (JAK-hæmmere) eller biologiske lægemidler (fx TNF-blokkere, anti-integrin, anti-IL12/23). Inkluderede patienter havde colitis ulcerosa bekræftet ved endoskopi og histopatologi, og sygdomsomsfanget var ≥ 10 cm fra analranden. Patienter med isoleret proktit blev også inkluderet i forsøget, forudsat at de opfyldte alle andre inklusionskriterier.

Inkluderede patienter havde en modificeret Mayo-score (mMS) på 4-9, og en endoskopi-score (ES) på ≥ 2 og en rektal blødning (RB)-underscore på ≥ 1 . Den primære vurdering var baseret på populationen med en mMS på 5-9. De patienter, der var inkluderet i de to forsøg, havde en gennemsnitsalder på 40 år, hvor 3 patienter (0,4 %) var under 18 år, og 45 patienter (6 %) var 65 år eller derover. 57 % var mænd, 82 % var hvide, og 13 % var asiater.

Patienterne i disse forsøg kan have fået følgende samtidige behandlinger mod colitis ulcerosa: stabile daglige doser af orale aminosalicylater og/eller orale kortikosteroider (≤ 20 mg prednison, ≤ 9 mg budesonid eller tilsvarende steroid). Samtidig behandling med immunmodulatorer, biologiske lægemidler, rektal 5-ASA eller rektale kortikosteroider var ikke tilladt.

ELEVATE UC 52

ELEVATE UC 52 var et *treat-through*-forsøg, hvor i alt 433 patienter blev randomiseret til at få etrasimod 2 mg eller placebo i forholdet 2:1 administreret oralt én gang dagligt. Patienterne bibeholdt deres tildelte behandling i hele forsøgets varighed.

Ved *baseline* havde de inkluderede patienter en medianværdi for mMS på 7, og 8 % af de inkluderede patienter havde isoleret proktit. I alt 30 % af patienterne havde tidligere været eksponeret for biologiske hæmmere/JAK-hæmmere; i alt 14 % af patienterne var blevet eksponeret for > 1 biologisk hæmmer/JAK-hæmmer, og 11 % af patienterne var tidligere blevet eksponeret for anti-integriner. Ved *baseline* fik 77 % af patienterne orale aminosalicylater, og 31 % af patienterne fik orale kortikosteroider.

Det primære sammensatte endepunkt var den andel af patienter, der opnåede klinisk remission i uge 12 og uge 52, hvor klinisk remission var defineret som en afføringsfrekvens-underscore på 0 (eller 1 med et fald på ≥ 1 point i forhold til *baseline*), en RB-underscore på 0 og ES ≤ 1 (uden vulnerabilitet). De sekundære endepunkter omfattede den andel af patienterne, der opnåede endoskopisk forbedring, symptomatisk remission, slimhindeheling, klinisk respons, kortikosteroidfri klinisk remission og vedvarende klinisk remission. Den primære analyse blev udført i uge 12 og uge 52 hos patienter med moderat til svær aktiv sygdom, defineret som mMS på 5-9 (se tabel 2).

Af de 433 randomiserede patienter gennemførte 91,7 % i etrasimod-gruppen og 86,1 % i placebogruppen uge 12. Fra begyndelsen af uge 12 kunne investigator vurdere, om patienter med ingen forbedring fra *baseline* eller som opfyldte kriterierne for sygdomsforværring kunne stoppe i forsøget og fortsætte i et åbent forlængelsesforsøg. I dette *treat-through*-forsøg gennemførte 55,7 % af patienterne i etrasimod-gruppen og 31,9 % af patienterne i placebogruppen uge 52.

En signifikant større andel af patienter behandlet med etrasimod opnåede klinisk remission, endoskopisk forbedring, symptomatisk remission og slimhindeheling i uge 12 og uge 52 samt kortikosteroidfri klinisk remission og vedvarende klinisk remission i uge 52 sammenlignet med placebo (se tabel 2).

Tabel 2: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne i uge 12 og uge 52 i ELEVATE UC 52

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Behandlings- forskel (95 % CI) ^a
	n	%	n	%	
Endepunkter i uge 12					
Klinisk remission^b	10	7 %	74	27 %	20 % (13 %; 27 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	9/93	10 %	60/194	31 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	1/42	2 %	14/80	18 %	
Endoskopisk forbedring^c	19	14 %	96	35 %	21 % (13 %; 29 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	17/93	18 %	76/194	39 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	2/42	5 %	20/80	25 %	

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Behandlings- forskel (95 % CI) ^a
	n	%	n	%	
Symptomatisk remission^d	29	22 %	126	46 %	25 % (15 %; 34 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	22/93	24 %	101/194	52 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	7/42	17 %	25/80	31 %	
Slimhindeheling^e	6	4 %	58	21 %	17 % (11 %; 23 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	6/93	7 %	47/194	24 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	0/42	0 %	11/80	14 %	
Klinisk respons^f	46	34 %	171	62 %	28 % (19 %; 38 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	35/93	38 %	132/194	68 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	11/42	26 %	39/80	49 %	
Endepunkter i uge 52					
Klinisk remission^b	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %; 32 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	7/93	8 %	71/194	37 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	2/42	5 %	17/80	21 %	
Endoskopisk forbedring^c	14	10 %	102	37 %	27 % (19 %; 34 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	12/93	13 %	78/194	40 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	2/42	5 %	24/80	30 %	
Symptomatisk remission^d	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %; 34 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	19/93	20 %	97/194	50 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	6/42	14 %	22/80	28 %	
Slimhindeheling^e	11	8 %	73	27 %	18 % (11 %; 25 %)^l

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Behandlings- forskel (95 % CI) ^a
	n	%	n	%	
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	10/93	11 %	55/194	28 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	1/42	2 %	18/80	23 %	
Klinisk respons^f	31	23 %	132	48 %	25 % (16 %; 34 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	25/93	27 %	103/194	53 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	6/42	14 %	29/80	36 %	
Vedvarende klinisk remission^g	3	2 %	49	18 %	16 % (11 %; 21 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	2/93	2 %	41/194	21 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	1/42	2 %	8/80	10 %	
Kortikosteroidfri klinisk remission^h	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %; 32 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	7/93	8 %	71/194	37 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	2/42	5 %	17/80	21 %	
Kortikosteroidfri klinisk remission blandt patienter, som blev behandlet med kortikosteroider ved <i>baseline</i>ⁱ	3/40	8 %	27/87	31 %	23 % (10 %; 36 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	2/26	8 %	22/59	37 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	1/14	7 %	5/28	18 %	
Kortikosteroidfri symptomatisk remission^j	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %; 34 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	19/93	20 %	97/194	50 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	6/42	14 %	22/80	28 %	
Kortikosteroidfri endoskopisk forbedring^k	14	10 %	101	37 %	26 % (19 %; 34 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	12/93	13 %	78/194	40 %	

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Behandlings- forskkel (95 % CI) ^a
	n	%	n	%	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	2/42	5 %	23/80	29 %	

^a Behandlingsforskkel (justeret for stratificeringsfaktorer fra tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer, brug af kortikosteroider ved *baseline* og mMS-gruppe ved *baseline*).

^b Klinisk remission blev defineret som en afføringsfrekvens-underscore på 0 (eller 1 med et fald på ≥ 1 point i forhold til *baseline*), en RB-underscore på 0 og en ES ≤ 1 (uden vulnerabilitet).

^c Endoskopisk forbedring blev defineret som ES ≤ 1 (uden vulnerabilitet).

^d Symptomatisk remission blev defineret som en afføringsfrekvens-underscore på 0 (eller 1 med et fald på ≥ 1 point i forhold til *baseline*) og en RB-underscore på 0.

^e Slimhindeheling blev defineret som ES ≤ 1 (uden vulnerabilitet) med histologisk remission (Geboes-indeksscore $< 2,0$, som indikerer fravær af neutrofile i epiteliale krypter eller lamina propria, ingen stigning i eosinofile og ingen kryptdestruktion, erosion, ulceration eller granulationsvæv).

^f Klinisk respons blev defineret som ≥ 2 -points og ≥ 30 % nedgang i forhold til *baseline* i mMS og en ≥ 1 -points nedgang i forhold til *baseline* i RB-underscore eller en absolut RB-subscore ≤ 1 .

^g Vedvarende klinisk remission blev defineret som klinisk remission både i uge 12 og i uge 52.

^h Kortikosteroidfri klinisk remission blev defineret som klinisk remission i uge 52 uden at have fået kortikosteroider i mindst de 12 uger umiddelbart op til uge 52.

ⁱ Kortikosteroidfri klinisk remission blandt patienter, der fik behandling med kortikosteroider ved *baseline*, blev defineret som klinisk remission i uge 52 uden at have fået kortikosteroider i mindst de 12 uger umiddelbart op til uge 52 blandt patienter, der fik behandling med kortikosteroider ved *baseline*.

^j Kortikosteroidfri symptomatisk remission blev defineret som en SF-underscore på 0 (eller 1 med et fald på ≥ 1 point i forhold til *baseline*) og en RB-underscore på 0 i mindst de 12 uger umiddelbart op til uge 52.

^k Kortikosteroidfri endoskopisk forbedring blev defineret som ES på ≤ 1 (uden vulnerabilitet) i mindst de 12 uger umiddelbart op til uge 52.

^l $p < 0,001$.

Supplerende analyse af mMS 4

Effektresultaterne hos patienter med mMS på 4 (herunder ES ≥ 2 og RB-underscore ≥ 1) stemte overens med resultaterne fra den primære analyse.

Isoleret proktit

En større andel af patienter med isoleret proktit ved *baseline*, som fik behandling med etrasimod, opnåede klinisk remission sammenlignet med patienter, som fik placebo, i uge 12 (46 % vs. 29 %) og uge 52 (42 % vs. 14 %).

Tidlig debut af symptomatisk forbedring

I uge 2 (første forsøgsbesøg) opnåede en større andel af patienter, som fik behandling med etrasimod, symptomatisk remission sammenlignet med patienter, som fik placebo (16 % vs. 11 %). I uge 4 opnåede en større andel af patienter, som fik behandling med etrasimod, komplet symptomatisk remission (11 % vs. 4 %) defineret som en afføringsfrekvens-underscore på 0 og en RB-underscore på 0 sammenlignet med patienter, som fik placebo.

Endoskopisk og histologisk vurdering

Normalisering af endoskopisk visualiseret slimhinde (endoskopisk remission) blev defineret som en ES på 0. En større andel af patienter, der fik behandling med etrasimod, opnåede endoskopisk remission sammenlignet med patienter, som fik placebo, i uge 12 (15 % vs. 4 %), uge 52 (26 % vs. 6 %) og både uge 12 og uge 52 (11 % vs. 2 %).

Endoskopisk remission og Geboes histologisk score $< 2,0$ (hvilket indikerer fravær af neutrofile i krypter eller lamina propria og fravær af stigning i eosinofile, fravær af kryptdestruktion samt fravær af erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv) blev opnået af en større andel af patienter, som fik

behandling med etrasimod, sammenlignet med patienter, som fik placebo, i uge 12 (11 % vs. 2 %) og uge 52 (18 % vs. 5 %).

Abdominal smerter og imperiøs afføringstrang

I uge 12 havde en større andel af patienter, der havde fået behandling med etrasimod, sammenlignet med patienter, der havde fået placebo, fravær af abdominalsmerter (27 % vs. 13 %) og fravær af imperiøs afføringstrang (19 % vs. 7 %). I uge 52 havde en større andel af patienter, der havde fået behandling med etrasimod, sammenlignet med patienter, der havde fået placebo, fravær af abdominalsmerter (22 % vs. 7 %) og fravær af imperiøs afføringstrang (19 % vs. 8 %).

Spørgeskema vedrørende inflammatorisk tarmsygdom (Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)

Der var større forbedring i forhold til *baseline* i samlet IBDQ-score hos patienter, der havde fået behandling med etrasimod, end hos patienter, der havde fået placebo. Ændringer i samlet IBDQ-score i uge 12 i forhold til *baseline* med etrasimod sammenlignet med placebo var henholdsvis 42,8 og 27,4 og ændringer i samlet IBDQ-score i uge 52 i forhold til *baseline* med etrasimod sammenlignet med placebo var henholdsvis 55,8 og 38,1.

ELEVATE UC 12

I ELEVATE UC 12 blev i alt 354 patienter randomiseret til at få etrasimod 2 mg eller placebo i forholdet 2:1 administreret oralt én gang dagligt.

Ved *baseline* havde de inkluderede patienter en medianværdi for mMS på 7, hvor 5,6 % af patienterne havde en mMS på 4, og 67 % havde en mMS på 5-7 (moderat aktiv sygdom), og 27,4 % havde en mMS på > 7 (svær aktiv sygdom). 8 % af de inkluderede patienter havde isoleret proktit. I alt 33 % af patienterne havde tidligere været eksponeret for biologiske hæmmere/JAK-hæmmere; i alt 18 % af patienterne var blevet eksponeret for > 1 biologisk hæmmer/JAK-hæmmer, og 12 % af patienterne var tidligere blevet eksponeret for anti-integriner. Ved *baseline* fik 83 % af patienterne orale aminosalicylater, og 28 % af patienterne fik orale kortikosteroider.

Af de 354 randomiserede patienter gennemførte 89,5 % i etrasimod-gruppen og 88,8 % i placebo-gruppen uge 12.

Det primære endepunkt var den andel af patienter, der havde opnået klinisk remission i uge 12. De sekundære endepunkter omfattede den andel af patienter, der opnåede endoskopisk forbedring, symptomatisk remission, slimhindeheling og klinisk respons i uge 12. Den primære analyse blev udført i uge 12 hos patienter med moderat til svær aktiv sygdom, defineret som mMS på 5-9 (se tabel 3).

En signifikant større andel af patienter behandlet med etrasimod opnåede klinisk remission, endoskopisk forbedring, symptomatisk remission og slimhindeheling i uge 12 sammenlignet med placebo (se tabel 3).

Tabel 3: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne i uge 12 i ELEVATE UC 12

Endepunkter	Placebo N = 112		Etrasimod 2 mg N = 222		Behandlingsforskel (95 % CI) ^a
	n	%	n	%	
Klinisk remission^b	17	15 %	55	25 %	10 % (1 %; 18 %)^g
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	12/74	16 %	41/148	28 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	5/38	13 %	14/74	19 %	

Endoskopisk forbedring^c	21	19 %	68	31 %	12 % (3 %; 21 %)^g
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	14/74	19 %	51/148	35 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	7/38	18 %	17/74	23 %	
Symptomatisk remission^d	33	30 %	104	47 %	17 % (7 %; 28 %)^g
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	23/74	31 %	73/148	49 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	10/38	26 %	31/74	42 %	
Slimhindeheling^e	10	9 %	36	16 %	7 % (1 %; 14 %)^g
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	8/74	11 %	28/148	19 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	2/38	5 %	8/74	11 %	
Klinisk respons^f	46	41 %	138	62 %	21 % (10 %, 32 %)^h
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	32/74	43 %	97/148	66 %	
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	14/38	37 %	41/74	55 %	

^a Behandlingsforskel (justeret for stratificeringsfaktorer fra tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer, brug af kortikosteroider ved *baseline* og mMS-gruppe ved *baseline*).

^b Klinisk remission blev defineret som en afføringsfrekvens-underscore på 0 (eller 1 med et fald på ≥ 1 point i forhold til *baseline*), en RB-underscore på 0 og en ES ≤ 1 (uden vulnerabilitet).

^c Endoskopisk forbedring blev defineret som ES ≤ 1 (uden vulnerabilitet).

^d Symptomatisk remission blev defineret som en afføringsfrekvens-underscore på 0 (eller 1 med et fald på ≥ 1 point i forhold til *baseline*) og en RB-underscore på 0.

^e Slimhindeheling blev defineret som ES ≤ 1 (uden vulnerabilitet) med histologisk remission (Geboes-indeksscore $< 2,0$, som indikerer fravær af neutrofile i epiteliale krypter eller lamina propria, ingen stigning i eosinofile og ingen kryptdestruktion, erosion, ulceration eller granulationsvæv).

^f Klinisk respons blev defineret som ≥ 2 -points og ≥ 30 % nedgang i forhold til *baseline* i mMS og en ≥ 1 -points nedgang i forhold til *baseline* i RB-underscore eller en absolut RB-subscore ≤ 1 .

^g $p < 0,05$.

^h $p < 0,001$.

Supplerende analyse af mMS 4

Effektresultaterne hos patienter med mMS på 4 (herunder ES ≥ 2 og RB-underscore ≥ 1) stemte overens med resultaterne fra den primære analyse.

Isoleret proktit

En større andel af patienter med isoleret proktit ved *baseline*, som fik behandling med etrasimod, opnåede klinisk remission sammenlignet med patienter, som fik placebo, i uge 12 (39 % vs. 8 %).

Tidlig debut af symptomatisk forbedring

I uge 4 havde en større andel af patienter, som fik behandling med etrasimod, sammenlignet med patienter, der fik placebo, opnået symptomatisk remission (28 % vs. 16 %), og komplet symptomatisk

remission (12 % vs. 4 %), defineret som en afføringsfrekvens-underscore på 0 og en RB-underscore på 0.

Endoskopisk og histologisk vurdering

Normalisering af endoskopisk visualiseret slimhinde (endoskopisk remission) blev defineret som en ES på 0. En større andel af patienter, som fik behandling med etrasimod, opnåede endoskopisk remission sammenlignet med patienter, som fik placebo, i uge 12 (17 % vs. 8 %).

Endoskopisk remission og Geboes histologisk score < 2,0 (hvilket indikerer fravær af neutrofile i krypter eller lamina propria og fravær af stigning i eosinofile, fravær af kryptdestruktion samt fravær af erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv) blev opnået af en større andel af patienter, som fik behandling med etrasimod, sammenlignet med patienter, som fik placebo, i uge 12 (10 % vs. 5 %).

Abdominal smerter og imperiøs afføringstrang

I uge 12 havde en større andel af patienter, der havde fået behandling med etrasimod, sammenlignet med patienter, der havde fået placebo, fravær af abdominalsmerter (32 % vs. 18 %) og fravær af imperiøs afføringstrang (21 % vs. 12 %).

Spørgeskema vedrørende inflammatorisk tarmsygdom (Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)

Der var større forbedring i forhold til *baseline* i samlet IBDQ-score hos patienter, der havde fået behandling med etrasimod, end hos patienter, der havde fået placebo. Ændringer i samlet IBDQ-score i uge 12 i forhold til *baseline* med etrasimod sammenlignet med placebo var henholdsvis 47,5 og 30,2.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af forsøg med etrasimod i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med colitis ulcerosa (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter en enkelt oral dosis etrasimod steg C_{max} og AUC omtrent dosisproportionelt i det undersøgte dosisinterval (0,1-5 mg). Efter flere doser steg gennemsnitlig C_{max} og AUC lidt mere end dosisproportionelt fra 0,7 mg til 2 mg. *Steady state* plasmakoncentrationerne nås inden for 7 dage efter doser på 2 mg én gang dagligt, med en gennemsnitlig C_{max} på 113 ng/ml og AUC_{tau} på 2 163 t*ng/ml. Det estimerede akkumulationsforhold ved *steady state* af etrasimod ligger i intervallet ca. 2-3 gange. Etrasimods farmakokinetik var ens hos raske forsøgspartnere og patienter med colitis ulcerosa.

Absorption

Tid (T_{max}) til opnåelse af maksimale plasmakoncentrationer (C_{max}) efter oral administration af orale lægemiddelformer af etrasimod med øjeblikkelig frigivelse er ca. 4 timer (interval 2-8 timer). Etrasimods absorption er omfattende, baseret på høj permeabilitet og observation af relativt lidt intakt etrasimod elimineret i fæces (11,2 % af den administrerede radioaktive dosis).

Virkning af mad

Indtag af mad kan medføre let forsinket absorption (medianværdi for T_{max} øget med 2 timer). Mad har ingen virkning på indikatorerne for eksponering for etrasimod (C_{max} og AUC), og derfor kan etrasimod administreres med eller uden et måltid.

Fordeling

Etrasimod fordeles til kropsvæv med et gennemsnitligt oralt fordelingsvolumen (V_z/F) på 66 l. Etrasimod bindes i høj grad til humane plasmaproteiner (97,9 %), primært albumin, og fordeles hovedsagelig i plasmafraktionen af fuldblod med et blod/plasma-forhold på 0,7.

Biotransformation

Etrasimod metaboliseres i omfattende grad via CYP2C8 (38 %), CYP2C9 (37 %) og CYP3A4 (22 %), med mindre bidrag via CYP2C19 og CYP2J2. Den største cirkulerende komponent i plasma er uomdannet etrasimod og hovedmetabolitter M3 og M6. Etrasimod bidrager til størstedelen af S1P-farmakologien (> 90 %). Etrasimod metaboliseres i omfattende grad via oxidering, dehydrogenering og konjugering af UGT'er og sulfotransferaser.

Etrasimod er ikke et substrat af transportørerne P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 eller OCT1/2. Lægemidler, som hæmmer disse transportører, vil sandsynligvis ikke påvirke etrasimods farmakokinetik.

Elimination

Efter oral administration var den tilsyneladende orale clearance (CL/F) ved *steady state* ca. 1 l/t. Etrasimods gennemsnitlige effektive eliminationshalveringstid i plasma ($t_{1/2}$) er ca. 30 timer.

Udskillelse

Etrasimod elimineres primært via leveren, med 82 % genfindning af den fulde radioaktive dosis i fæces og 4,89 % i urin. Uomdannet etrasimod blev kun påvist i fæces, ikke i urin.

Etrasimods virkning på andre lægemidler

In vitro-forsøg tyder på, at etrasimod ved den anbefalede dosis på 2 mg én gang om dagen sandsynligvis ikke vil have noget klinisk relevant potentiale for interaktion med CYP- eller membrantransportører.

Farmakokinetik hos specifikke patientgrupper

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjusteringer hos patienter med nedsat nyrefunktion, da C_{max} og AUC var sammenlignelige mellem patienter med svært nedsat nyrefunktion og patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2). Kohorte af patienter med svært nedsat nyrefunktion omfattede 2 forsøgsdeltagere med $eGFR \leq 29$ ml/min. (ikke i hæmodialyse) og 6 forsøgsdeltagere med ESRD som fik hæmodialyse forud for administration af etrasimod. Virkningen af den udførte hæmodialyse efter administration af etrasimod er ikke blevet vurderet.

Nedsat leverfunktion

Etrasimod er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. Der er ikke behov for dosisjusteringer hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). De samlede AUC-parametre for etrasimod er henholdsvis 13 %, 29 % og 57 % højere hos patienter med let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med patienter med normal leverfunktion ved den undersøgte enkeltdosis på 2 mg.

Ældre

Populationsfarmakokinetiske analyser viste, at alder ikke havde nogen virkning på etrasimods farmakokinetik hos patienter i alderen over 65 år ($n=40$ (3.7 %) af patienterne var ≥ 65). Der er ingen betydningsfuld forskel i farmakokinetik hos ældre patienter sammenlignet med yngre patienter.

Legemsvægt

Den systemiske eksponering af etrasimod 2 mg ændres ikke af forskelle i legemsvægt i betydende klinisk grad hos patienter med en legemsvægt ≥ 40 kg. Hos patienter med en legemsvægt under 40 kg, forventes en stigning i eksponeringen på 1,5 gange (se pkt. 4.2).

Køn, race og etnicitet

Populationsfarmakokinetiske analyser viste, at køn, race eller etnicitet ikke har nogen klinisk signifikant virkning på etrasimods farmakokinetik.

Pædiatriske patienter

Ifølge en populationsfarmakokinetisk analyse forventes eksponering for etrasimod hos voksne og ældre unge (16 til < 18 år) patienter med colitis ulcerosa at være den samme.

Der foreligger ingen data om administration af etrasimod til pædiatriske eller unge patienter under 16 år.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker ved etrasimod med følgende undtagelser: der er set ændringer i venstre ventrikels arterier (hypertrofi/hyperplasi i tunica media) i 3 og 9 måneders toksicitetsforsøg med gentagne doser til hunde ved eksponering ≥ 24 gange den anbefalede dosis til mennesker, hvor eksponering er beregnet ud fra AUC. Betydningen af dette fund for mennesker er ukendt. Derudover er eksponering for den mest fremherskende metabolit hos mennesker (M3 og M6) kun undersøgt hos rotter. Relevansen for mennesker er ukendt.

Fertilitet og reproduktionstoksicitet

Etrasimod påvirkede ikke fertiliteten hos han- og hunrotter ved de højest testede doser, der svarer til en eksponeringsmargin på ca. 467 gange baseret på den humane systemiske eksponering ved anbefalet dosis til mennesker for mænd og 21 gange for kvinder.

Daglig administration af etrasimod til drægtige rotter og kaniner under organogenese resulterede i post-implantationstab, med et tilsvarende lavere antal levedygtige fostre samt føtale eksterne, viscerele og/eller skeletale misdannelser og variationer i fravær af maternel toksicitet. Misdannelser ses ved de lavest testede doser hos rotter med maternel plasma-AUC ca. 5 gange højere end anbefalet dosis til mennesker. Eksponering med dosis uden negative virkninger (2 mg/kg/dag) var hos kaniner ca. 0,8 gange den anbefalede dosis til mennesker på 2 mg/dag.

Efter daglig oral administration af etrasimod under hele drægtigheds- og diegivningsperioden hos rotter blev der observeret nedsat vægt hos ungerne, lavere levedygtighed hos ungerne samt nedsat fertilitet og reproduktionsevne (nedsat antal implantationer og øget præimplantationstab) i F1-unger. Plasmaeksposering (AUC) hos moderdyr ved den lavest testede dosis svarede til den hos mennesker ved anbefalet dosis til mennesker (1,1 gange). Etrasimod blev påvist i plasma hos F1-unger, hvilket tyder på eksponering fra mælken hos diegivende moderdyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Magnesiumstearat (E470b)
Mannitol (E421)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)
Natriumstivelsesglycolat (type A)

Tabletovertræk

Brilliant blue FCF aluminium lake (E133)
Indigocarmin aluminium lake (E132)

Tartrazin aluminium lake (E102)
Macrogol 4000 (E1521)
Polyvinylalkohol (E1203)
Talcum (E553b)
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Beholder af HDPE (polyethylen med høj densitet) lukket med polypropylenlåg med tørremiddel integreret direkte i låget. Pakningsstørrelse med 30 filmovertrukne tabletter.

Aluminiumsbliesterstrip lamineret til en oPA-film (orienteret polyamin) og integreret tørremiddellag (HDPE/LDPE), med bagside af papir/aluminium/LDPE. Pakningsstørrelse med 28 eller 98 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. februar 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

22. juli 2024

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.