KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VELSİPİTY 2 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her film kaplı tablet, serbest asit olarak 2 mg etrasimoda eşdeğer olan 2,762 mg etrasimod L-arjinin içerir.

Yardımcı maddeler:
Sodyum nişasta glikolat.....4 mg
Tartrazin alüminyum lake.....0,0156 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir tarafında "ETR" ve diğer tarafında "2" baskılı, yeşil, yuvarlak, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VELSİPİTY, konvansiyonel tedaviye veya biyolojik bir ajana yetersiz yanıt veren, yanıtın kaybedildiği veya intolerans gösteren orta ila şiddetli aktif ülseratif koliti bulunan 16 yaş ve üzerindeki hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, ülseratif kolit tedavisinde deneyim sahibi bir hekimin gözetimi altında başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Önerilen doz, günde bir kez 2 mg etrasimod şeklindedir.

Unutulan doz
Eğer herhangi bir dozun alınması unutuldu ise reçetelenen doz bir sonraki planlanan zamanda alınmalıdır. Bir sonraki doz "çift doz" olarak alınmamalıdır.

Doz kesilmesi
Eğer tedavi art arda 7 veya daha fazla gün boyunca kesildi ise tedaviye devam etmek için alınacak ilk 3 dozun yemekle beraber alınması önerilir.

Uygulama şekli:
Oral kullanım.

Etrasimod ile tedaviye başlanmasıyla ilgili potansiyel geçici kalp hızı düşme etkilerini azaltmak için, ilk 3 gün boyunca etrasimodun yemekle birlikte alınması önerilir. Etrasimod yemekle birlikte veya ayrı olarak uygulanabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Tabletler bütün olarak su ile birlikte yutulmalıdır. Bölünmemeli, ezilmemeli veya çiğnenmemelidir. Bu metotlar klinik denemelerde çalışılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda etrasimod kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
16 yaşından küçük çocuklarda ve ergenlerde etrasimodun güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Özellikle vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olan 16 yaş ve üzeri ergenlerde sınırlı veriler göz önüne alındığında, maruziyetteki artış potensiyeli nedeniyle etrasimod dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş üstü hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

65 yaş üstü hastalarda kullanım ile ilgili verinin sınırlı olmasından ve bu popülasyonda yan etkilerin görülme riskindeki artıştan dolayı etrasimod kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık
- İmmün yetmezlik durumu (bkz. Bölüm 4.4)
- Son 6 ayda kalp krizi, kararsız anjina pektoris, inme, geçici iskemik atak (GİA), hastaneye yatmayı gerektiren dekompanse kalp yetmezliği veya New York Kalp Derneği (NYHA) Sınıf III/IV kalp yetmezliği yaşamış olan hastalar
- Hastada işler durumda bir kalp pili bulunmadığı takdirde Mobitz tip II ikinci derece veya üçüncü derece atriyoventriküler (AV) blok, hasta sinüs sendromu veya sinoatriyal blok mevcut olan veya öyküsü olan hastalar

- Şiddetli aktif enfeksiyonlar, hepatit veya tüberküloz gibi aktif kronik enfeksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)
- Aktif maligniteler
- Ciddi karaciğer yetmezliği
- Hamilelik sırasında ve etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bradiaritmi ve atriyoventriküler iletimde gecikmeler

Etrasimod ile tedaviye başlanması
Etrasimod ile tedaviye başlanmadan önce, kalple ilgili önceden var olan anormallikleri değerlendirmek üzere tüm hastalarda bir elektrokardiyogram (EKG) alınmalıdır. Önceden var olan bazı rahatsızlıkları olan hastalarda ilk doz izlemesi yapılması önerilir (aşağıya bakınız). Art arda 7 gün veya daha uzun bir süre tedaviye ara verildikten sonra tekrar başlanması durumunda ilk değerlendirmedeki sonuçlara, hastanın özelliklerindeki değişime ve tedaviye ara verme süresine bağlı olarak EKG'nin tekrarlanması ve/veya izlenmesi düşünülmelidir.

Etrasimodun başlatılması, kalp atış hızında geçici bir azalmaya ve AV iletimde gecikmelere neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Bir beta-bloker ile tedavi gören hastalara etrasimod başlandığında, kalp hızını düşürme üzerindeki potansiyel additif etkiler nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Hastalar kalsiyum kanal blokerleri, QT uzatıcı tıbbi ürünler, Sınıf Ia ve Sınıf III anti-aritmik maddeler (bkz. Bölüm 4.5) alıyorsa, bu maddelerin etrasimod ile birlikte uygulanması aditif etkilere yol açabileceğinden benzer bir dikkat ile uygulanmalıdır.

Beta-bloker tedavisinin geçici olarak kesilmesi, etrasimod tedavisine başlamadan önce, etrasimod tedavisine başlamadan önceki dinlenme kalp atış hızına bağlı olarak gerekebilir (aşağıdaki bölüm ve Bölüm 4.5'e de bakınız). Kesinti gerekli görülürse, beta-bloker tedavisi, bazal kalp hızına ulaşma süresine bağlı olarak yeniden başlatılabilir. Beta-bloker tedavisi, stabil dozlarda etrasimod alan hastalarda başlatılabilir.

Aşağıdaki durumlara sahip hastalarda genel fayda riskini ve en uygun izleme stratejisini belirlemek için etrasimod başlanmadan önce kardiyolog tavsiyesi alınmalıdır:
- Belirgin QT uzaması (QTcF erkeklerde ≥ 450 msn, kadınlarda ≥ 470 msn).
- Sınıf Ia veya Sınıf III anti-aritmik ilaçlar ile tedavi gerektiren aritmiler.
- Stabil olmayan iskemik kalp hastalığı, kardiyak arrest öyküsü, serebrovasküler hastalık (tedavi başlangıcından 6 aydan daha uzun süre önce meydana gelen) veya kontrolsüz hipertansiyon.
- Semptomatik bradikardi, tekrarlayan kardiyojenik senkop veya tedavi edilmemiş ciddi uyku apnesi öyküsü.

Kalple ilgili önceden var olan bazı rahatsızlıkları olan hastalarda ilk doz izlemesi
Etrasimodun başlatılmasından itibaren kalp atış hızındaki geçici azalma riski nedeniyle, istirahat sırasında kalp atış hızı <50 bpm olan, ikinci derece [Mobitz tip I] AV blok bulunan ya da kalp krizi veya kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda semptomatik bradikardi bulguları ve belirtileri için 4 saatlik ilk doz izlemesi yapılması önerilir (bkz. Bölüm 4.3).

Hastalar, bu 4 saatlik sürede saat başı nabız ve kan basıncı ölçümü ile izlenmelidirler. Bu 4 saatlik sürenin öncesinde ve sonunda bir EKG alınması önerilir.

4. saatte aşağıdaki durumlar söz konusuysa hastalarda 4 saat sonra ek izleme yapılması önerilir:

- Kalp atış hızının <45 bpm olması
- Kalp atış hızının doz sonrası en düşük değerde olması, bu da kalp atış hızındaki en yüksek azalmanın henüz gerçekleşmemiş olabileceğini düşündürür
- EKG'de yeni ortaya çıkmış ikinci derece veya daha yüksek bir AV blok kanıtının görülmesi
- QTc aralığının ≥500 msn olması

Bu durumlarda uygun tedavi başlatılmalıdır ve belirtiler/bulgular çözümlenene kadar gözlem devam etmelidir. Tıbbi tedavi gerekiyorsa izleme gece boyu devam etmelidir ve ikinci etrasimod dozundan sonra 4 saatlik izleme dönemi tekrarlanmalıdır.

Enfeksiyonlar
Enfeksiyon riski
Etrasimod, lenfoid dokularda lenfositlerin geri dönüşümlü sekestrasyonu nedeniyle, 52 hafta boyunca periferik kan lenfosit sayısında başlangıç değerlerinin %43 ila %55'i arasında değişen ortalama bir azalmaya neden olur (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle etrasimod enfeksiyonlara duyarlılığı artırabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Tedaviye başlanmadan önce lenfosit sayısını da içeren yeni (yani son 6 ay içinde veya önceki ÜK tedavisi kesildikten sonra yapılmış) bir tam kan sayımı (CBC) mevcut olmalıdır. Tedavi sırasında periyodik olarak CBC değerlendirmelerinin gerçekleştirilmesi de önerilir. Mutlak lenfosit sayısı <0,2 x 10^9/L şeklinde doğrulanırsa etrasimodun yeniden başlatılması durumu göz önünde bulundurulduğunda seviye >0,5 x 10^9/L'ye ulaşana kadar etrasimod tedavisine ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Herhangi bir aktif enfeksiyonu olan hastalarda etrasimodun başlatılması, enfeksiyon çözümlenene kadar geciktirilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Hastalardan, enfeksiyon belirtilerini hemen hekimlerine bildirmeleri istenmelidir. Tedavi sırasında enfeksiyon belirtileri olan hastalarda etkili tanısal ve terapötik stratejiler kullanılmalıdır.

Bir hastada ciddi bir enfeksiyon gelişirse etrasimod ile tedaviye ara verilmesi durumu göz önünde bulundurulmalıdır.

Periferik lenfosit sayısı üzerindeki etkileri azaltmak gibi rezidüel farmakodinamik etkiler, etrasimod kesildikten sonra 2 haftaya kadar devam edebileceğinden bu dönem boyunca enfeksiyon konusunda ihtiyatlı olmaya devam edilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)
PML, genellikle immün yetmezliği olan hastalarda meydana gelen ve ölüme veya ciddi bir engellilik durumuna yol açabilen John Cunningham virüsünün (JCV) neden olduğu bir fırsatçı, viral beyin enfeksiyonudur. PML ile ilişkili tipik belirtiler çeşitli olup günler ila haftalar içinde ilerleme gösterir ve vücudun bir tarafında progresif zayıflığı veya uzuvlarda hantallığı, görüş bozukluğunu ve zihin karışıklığına yol açan düşünce, bellek ve yönelim değişikliklerini ve kişilik değişikliklerini içerir.

PML, sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptör modülatörleri ile tedavi edilen multipl skleroz hastalarında bildirilmiştir ve bazı risk faktörleriyle ilişkilendirilmiştir (örn. bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, immünosüpresanlarla çoklu tedavi). Hekimler PML'yi düşündürebilecek klinik semptomlar veya açıklanamayan nörolojik bulgular açısından dikkatli olmalıdır. PML'den şüpheleniliyorsa, PML uygun bir tanısal değerlendirme ile dışlanana kadar etrasimod ile tedavi askıya alınmalıdır.

PML doğrulanırsa, etrasimod ile tedavi kesilmelidir.

Anti-neoplastik, immün modüle edici veya kortikosteroid olmayan immünosupresif tedaviler ile önceki ve eş zamanlı tedavi
Klinik çalışmalarda, etrasimod alan hastalar ÜK tedavisinde kullanılan anti-neoplastik, immün modüle edici veya kortikosteroid olmayan immünosupresif tedavilerle eşzamanlı tedavi almamalıdır. Klinik çalışmalarda, kortikosteroidlerin birlikte kullanımına izin verilmiştir; ancak, etrasimod ve kortikosteroidlerin birlikte kullanımına ilişkin uzun vadeli veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Anti-neoplastik, immün modüle edici veya immünosupresif tedaviler (kortikosteroidler dahil), bu tür bir tedavi sırasında bağışıklık sistemi üzerinde aditif etki riski nedeniyle dikkatle birlikte uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

İmmünsüpresif tedavilerden etrasimoda geçerken, istenmeyen aditif immün sistem etkilerinden kaçınmak için etki süresi ve etki mekanizması göz önünde bulundurulmalıdır. Uygun bir yıkama periyodunun uygulanması gerekebilir.

Aşılar
Etrasimod alan hastalarda aşıların güvenliliği ve etkililiği ile ilgili klinik veriler mevcut değildir. Aşılar, etrasimod tedavisi sırasında uygulanırsa daha az etkili olabilir. Canlı zayıflatılmış aşı bağışıklamaları gerekirse bunları etrasimod başlatılmadan en az 4 hafta önce uygulanmalıdır. Etrasimod tedavisi sırasında ve sonrasında 2 hafta boyunca canlı zayıflatılmış aşıları kullanmaktan kaçınınız.

Bağışıklamaların, etrasimod tedavisi başlatılmadan önce güncel bağışıklama kılavuzlarına uygun şekilde güncellenmesi önerilir.

Karaciğer hasarı
Etrasimod alan hastalarda aminotransferaz yükselmeleri meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8). Etrasimod tedavisi başlatılmadan önce yeni (yani son 6 ay içindeki) transaminaz ve bilirubin seviyeleri mevcut olmalıdır.

Klinik semptomların yokluğunda, karaciğer transaminazları ve bilirubin düzeyleri tedavinin 1, 3, 6, 9 ve 12. aylarında ve sonrasında periyodik olarak izlenmelidir.

Açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı, yorgunluk, anoreksi veya sarılık ve/veya koyu idrar gibi karaciğer işlev bozukluğunu düşündüren belirtiler geliştiren hastalarda karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir. Anlamlı karaciğer hasarı doğrulanırsa (örneğin alanin aminotransferaz (ALT) normalin üst sınırının (NÜS) 3 katını ve total bilirubin NÜS değerinin 2 katını aşarsa) etrasimod kesilmelidir.

Tedavinin yeniden başlatılması, karaciğer hasarının başka bir nedeninin tespit edilip edilmediğine ve etrasimod tedavisine devam etmenin hastaya sağlayacağı faydalara karşılık karaciğer fonksiyon bozukluğunun tekrarlama riskine bağlı olacaktır.

Önceden karaciğer hastalığı var olan hastaların etrasimod alırken yüksek karaciğer fonksiyon testi değerleri geliştirme riskinin yüksek olduğunu gösteren veriler olmasa da anlamlı karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Kan basıncında artış
Klinik çalışmalarda hipertansiyon, etrasimod ile tedavi gören hastalarda plasebo ile tedavi gören hastalara göre daha sık bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Kan basıncı, etrasimod ile tedavi sırasında izlenmeli ve uygun şekilde yönetilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar
Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalara dayalı olarak etrasimod, fetüse zarar verebilir (bkz. Bölüm 4.6 ve 5.3). Fetüse ilişkin risk nedeniyle etrasimod hamilelik sırasında ve etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6). Tedavi başlatılmadan önce çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların, fetüse ilişkin bu risk hakkında bilgilendirilmeleri, hamilelik testi sonuçlarının negatif olması, tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonra en az 14 gün boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları gerekir (bkz. Bölüm 4.6).

Maküler ödem
Etrasimod dahil S1P reseptörü modülatörleri, artan maküler ödem riski ile ilişkilendirilmiştir. Görsel semptomları olan veya olmayan maküler ödem, VELSİPİTY ile tedavi edilen hastaların %0,3'ünde bildirilmiştir.

Şeker hastalığı (diyabet), üveit ve/veya altta yatan/eşlik eden retina hastalığı öyküsü olan hastalar, etrasimod tedavisi sırasında maküler ödem açısından artmış risk altındadırlar (bkz. Bölüm 4.8). Bu hastaların etrasimod ile tedaviye başlamadan önce oftalmik bir değerlendirmeden geçmeleri ve tedavi alırken takip değerlendirmeleri yaptırmaları önerilir.

Yukarıdaki risk faktörlerine sahip olmayan hastalarda, etrasimod tedavisine başladıktan sonraki 3-4 ay içinde (etrasimod ile bildirilen vakalar bu zaman dilimi içinde meydana

gelmiştir) ve etrasimod kullanırken görmede bir değişiklik olursa herhangi bir zamanda makülayı da içerecek şekilde oftalmik bir fundus değerlendirmesi yapılması önerilir.

Maküler ödem şeklinde görsel belirtileri olan hastalar değerlendirilmelidir ve doğrulanırsa etrasimod tedavisi kesilmelidir. Çözümlendikten sonra etrasimodun yeniden başlatılması gerekip gerekmediğine ilişkin karar için bireysel hastaya yönelik olası faydaların ve risklerin dikkate alınması gerekir.

Maligniteler
S1P reseptörü modülatörleri ile tedavi gören hastalarda malignite olguları (kutanöz maligniteler dahil) bildirilmiştir. Şüpheli bir cilt lezyonu gözlemlenirse bu derhal değerlendirilmelidir.

Malign deri büyümeleri için potansiyel risk bulunduğundan, etrasimod ile tedavi edilen hastalar korunmadan güneş ışığına maruz kalmamaları konusunda uyarılmalıdır. Bu hastalar UV-B-radyasyonu veya PUVA-fotokemoterapi ile eş zamanlı fototerapi almamalıdır.

Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES)
Diğer S1P reseptörü modülatörlerini alan hastalarda nadiren PRES olguları bildirilmiştir.. Etrasimod ile tedavi gören bir hastada nörolojik veya psikiyatrik belirtiler/bulgular (ör. kognitif eksiklikler, davranışsal değişiklikler, kortikal görme bozuklukları veya başka nörolojik kortikal belirtiler/bulgular), intrakraniyal basınç artışını düşündüren herhangi bir belirti/bulgu veya nörolojik kötüleşmede hızlanma gelişirse hekim derhal tam bir fizik ve nörolojik muayene planlamalı ve bir MRG değerlendirmesi yapmalıdır. PRES belirtileri genellikle geri dönüşümlüdür ancak iskemik inmeye veya beyin kanamasına dönüşebilir. Tanıdaki ve tedavideki gecikme, kalıcı nörolojik sekellere yol açabilir. PRES şüphesi varsa etrasimod tedavisi kesilmelidir.

Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim, CYP2C9 polimorfizmi
Etrasimod, etrasimoda maruz kalma riskinin artması nedeniyle aşağıdaki CYP enzimlerinden (CYP2C8, CYP2C9 ve CYP3A4) iki veya daha fazlasının orta ila güçlü inhibitörü olan bir terapötik ajan veya ajan kombinasyonu ile birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Aşağıdaki CYP enzimlerinden (CYP2C8, CYP2C9 ve CYP3A4) iki veya daha fazlasının orta ila güçlü indükleyicisi olan bir terapötik ajan veya ajan kombinasyonu ile birlikte uygulandığında, etrasimoda maruziyetin azalması riski nedeniyle etrasimod kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

CYP2C9 zayıf metabolizörü olduğu bilinen veya şüphelenilen (popülasyonun <%5'i) ve CYP2C8 ve/veya CYP3A4'ün orta veya güçlü inhibitörü olan tıbbi ürünleri alan hastalarda etrasimod maruziyetinin artması riski nedeniyle etrasimod kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Solunumla ilgili etkiler
Etrasimod dahil S1P reseptörü modülatörleri ile tedavi gören hastalarda 1 saniye boyunca mutlak zorlu ekspiratuar hacimde (FEV_1) ve zorlu vital kapasitede (FVC) azalmalar gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Etrasimod, şiddetli solunum sistemi bozukluğu (ör.

pulmoner fibroz, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı) bulunan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Yardımcı maddeler
Bu müstahzar, tablet başına 1 mmol'den az (23 mg) sodyum içerir; yani temel olarak "sodyum içermez".

Bu tıbbi ürün tartrazin (E102) içerir. Bu madde alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP2C8, CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörlerinin etrasimod üzerindeki etkisi
Etrasimodun kararlı durumdaki flukonazol (orta derecede CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörü) ile birlikte uygulanması etrasimod maruziyetini (EAA) %84 oranında artırmıştır. Etrasimodun belirtilen CYP enzimlerinden (CYP2C8, CYP2C9 ve CYP3A4) iki veya daha fazlasının (örn. flukonazol) orta ila güçlü inhibitörü olan terapötik bir ajan veya ajan kombinasyonu ile birlikte uygulanması etrasimod maruziyetini artırır ve önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

CYP2C8, CYP2C9 ve CYP3A4 indükleyicilerinin etrasimod üzerindeki etkisi
Etrasimodun rifampisin (güçlü CYP3A4, orta derecede CYP2C8 ve CYP2C9 indükleyicisi) ile birlikte uygulanması etrasimod maruziyetini (EAA) %49 oranında azaltmıştır. Etrasimodun belirtilen CYP enzimlerinden (CYP2C8, CYP2C9 ve CYP3A4) iki veya daha fazlasının orta ila güçlü indükleyicisi olan bir terapötik ajan veya ajan kombinasyonu (örn. rifampisin, enzalutamid) ile birlikte uygulanması etrasimod maruziyetini azaltır ve önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

CYP2C9 polimorfizminin etkisi
Etrasimod maruziyetinin artma potansiyeli nedeniyle, CYP2C9 zayıf metabolizörü olduğu bilinen veya şüphelenilen (popülasyonun <%5'i) ve CYP2C8 ve/veya CYP3A4'ün orta veya güçlü inhibitörleri olan tıbbi ürünleri alan hastalarda etrasimodun birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Beta blokerleri ve kalsiyum kanal blokerleri
Stabil etrasimod tedavisi ile birlikte bir beta blokörün başlanması incelenmemiştir.

Etrasimod ve bir kalsiyum kanal blokörünün birlikte uygulanmasının etkisi incelenmemiştir.

Kalp hızını veya atriyoventriküler iletimi yavaşlatan tıbbi ürünler alan hastalarda, kalp hızını düşürme üzerindeki potansiyel additif etkiler nedeniyle dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Antiaritmik tıbbi ürünler, QT süresini uzatan tıbbi ürünler, kalp atış hızını azaltabilen tıbbi ürünler
Etrasimod, QT uzatıcı tıbbi ürünler alan hastalarda çalışılmamıştır.

Sınıf Ia (örn. kinidin, prokainamid) ve Sınıf III (örn. amiodaron, sotalol) anti-aritmik tıbbi ürünler, bradikardisi olan hastalarda Torsades de Pointes vakaları ile ilişkilendirilmiştir.

Sınıf Ia veya Sınıf III anti-aritmik tıbbi ürünler kullanan hastalarda etrasimod ile tedavi düşünülüyorsa, bir kardiyologdan tavsiye alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Kalp hızı üzerindeki potansiyel additif etkiler nedeniyle, QT uzatan tıbbi ürünler kullanan hastalarda etrasimod ile tedaviye başlanması düşünülüyorsa, bir kardiyologdan tavsiye alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Antineoplastik, bağışıklığı düzenleyici veya kortikosteroid olmayan bağışıklık sistemini baskılayan tedaviler
Etrasimodun antineoplastik, bağışıklığı düzenleyici veya kortikosteroid olmayan bağışıklık sistemini baskılayan tedaviler ile birlikte kullanımı araştırılmamıştır. Bu tür bir tedavi sırasında ve uygulamadan sonraki haftalarda ek bağışıklık sistemi etkileri riski nedeniyle eş zamanlı uygulama sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Aşı
Aşılar, etrasimod tedavisi kesildikten sonra 2 haftaya kadar uygulanırsa daha az etkili olabilir. Canlı zayıflatılmış aşı kullanımı, enfeksiyon riski taşıyabilir ve bu nedenle etrasimod tedavisi sırasında ve etrasimod tedavisi kesildikten sonra 2 hafta boyunca bundan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Oral kontraseptifler
Etrasimod ile birlikte uygulandığında 30 mcg etinil estradiol ve 150 mcg levonorgestrel içeren bir oral kontraseptifin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde klinik olarak anlamlı farklar gözlemlenmemiştir. Etrasimodun etinil östradiol ve levonorgestrel içeren bir oral kontraseptif ile birlikte uygulanması etinil östradiol ve levonorgestrelin EAA değerlerini sırasıyla yaklaşık %24 ve %32 oranında artırır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
VELSİPİTY, etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Bu nedenle, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda tedavi başlatılmadan önce hamilelik testi sonucunun negatif olması ve fetüse ilişkin ciddi risk konusunda danışmanlık sağlanması gerekir. Tedavi kesildikten sonra ilacın vücuttan eliminasyonu için geçen süre nedeniyle fetüse ilişkin olası risk devam edebilir ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların, etrasimod tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonra 14 gün boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları gerekir (bkz. Bölüm 4.4).

Sağlık Mesleği Mensubu kontrol listesine özel önlemler de dahil edilmiştir. Bu önlemlerin, kadın hastalara etrasimod reçete edilmeden önce ve tedavi sırasında uygulanması gerekir.

Gebelik dönemi
Etrasimodun hamile kadınlarda kullanımına ilişkin veri elde edilmemiştir veya elde edilen veriler sınırlıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Başka bir sfingozin-1-fosfat reseptör modülatörü ile klinik deneyim, gebelik sırasında uygulandığında genel popülasyonda gözlenen orana kıyasla 2 kat daha yüksek majör konjenital malformasyon riski olduğunu göstermiştir. İnsan deneyimlerine dayanarak etrasimod gebeliğin ilk üç ayında uygulandığında konjenital malformasyonlara neden olabilir. Etrasimod için mevcut sınırlı insan verileri de anormal gebelik sonuçları riskinin arttığını göstermektedir. Sonuç olarak VELSİPİTY, hamilelik sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Hamilelik planlanmadan en az 14 gün önce etrasimod bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Bir kadın tedavi sırasında hamile kalırsa etrasimodun derhal kesilmesi gerekir. Tedavi ile ilişkili olarak fetüse yönelik zarar verici etkiler riski konusunda tıbbi tavsiye alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.3) ve takip muayeneleri gerçekleştirilmelidir.

Laktasyon dönemi
Etrasimodun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışma, etrasimodun süte geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Yenidoğanlar/bebekler için risk göz ardı edilemez.

Etrasimod, emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite
Etrasimodun insan fertilitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda fertilite üzerinde herhangi bir advers etki gözlemlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Etrasimodun araç ve makine kullanma becerisi üzerinde hiçbir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir bir etkisi vardır.
Ancak, etrasimod aldıktan sonra baş dönmesi yaşayan hastalar, baş dönmesi geçene kadar araç veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
En yaygın advers ilaç reaksiyonları, lenfopeni (%11) ve baş ağrısı (%7) olmuştur.

Etrasimod ile tedavi gören hastalarda gözlemlenen advers reaksiyonlar, sistem/organ sınıfı ve aşağıda belirtilen sisteme göre belirlenmiş sıklık kategorisine göre sınıflandırılmıştır; çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100); seyrek (≥1/10,000 ila <1/1,000); çok seyrek (> 1/10,000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre yer almaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: idrar yolu enfeksiyonu[a], alt solunum yolu enfeksiyonu[b]

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok yaygın: lenfopeni[c]
Yaygın: nötropeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: hiperkolesterolemi[d]

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: baş ağrısı, sersemlik

Göz hastalıkları
Yaygın: görme bozukluğu
Yaygın olmayan: maküler ödem

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: bradikardi[e]
Yaygın olmayan:atriyoventriküler blok[f]

Vasküler hastalıklar
Yaygın: hipertansiyon

Hepatobiliyer Hastalıklar
Yaygın: hepatik enzimlerin artışı

a İdrar yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu ve sistiti içerir.

b Alt solunum yolu enfeksiyonu bronşit ve pnömoniyi içerir.

c Lenfopeni; lenfopeni, lenfosit sayısında azalma ve lenfosit yüzdesinde azalmayı içerir.

d Hiperkolesterolemi, hiperkolesteroemi ve kan kolesterolü artışını içerir.

e Bradikardi, bradikardi ve sinüs bradikardisini içerir. Aşağıdaki "Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı" bölümüne bakınız.

f Atriyoventriküler blok birinci veya ikinci derece Mobitz tip I'i içerir. Aşağıdaki "Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı "na bakınız.

Seçilmiş yan etkilerin açıklanması

Bradiaritmi
ELEVATE UC 52 ve ELEVATE UC 12'de, etrasimod ile tedavi edilen hastaların %1,5'inde tedaviye başlama gününde bradikardi bildirilmiştir. 2. Günde, etrasimod ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde bradikardi bildirilmiştir. Bradikardi EKG izleminde daha sık kaydedilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

ELEVATE UC 52 ve ELEVATE UC 12'de, tedavinin başlatıldığı gün, etrasimod ile tedavi edilen hastaların %0,6'sında birinci veya ikinci derece Mobitz tip I AV blok olayları bildirilmiştir. AV blok olayları çoğunlukla geçici ve asemptomatikti. EKG izleminde PR aralığında uzama daha sık kaydedilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Enfeksiyonlar
ELEVATE UC 52 ve ELEVATE UC 12'de, etrasimod ile tedavi edilen hastalarda genel enfeksiyon oranı ve ciddi enfeksiyon oranı plasebo alan hastalarla karşılaştırılabilir düzeydedir (sırasıyla %18,8'e karşı %17,7 ve %0,6'ya karşı %1,9). Etrasimod idrar yolu enfeksiyonu ve alt solunum yolu enfeksiyonu riskini artırmıştır.

Kan lenfosit ve nötrofil sayısında azalma
Etrasimod lenfositlerin lenfoid organlardan çıkma kapasitesini kısmen ve geri dönüşümlü olarak bloke ederek periferik kandaki lenfosit sayısını azaltır (bkz. Bölüm 5.1). ELEVATE UC 52 ve ELEVATE UC 12'de etrasimod ile tedavi edilen ve lenfosit sayısı 0,2 x 10^9/L'den az olan hastaların oranı %3,5'tir. Bu olaylar tedavinin kesilmesine yol açmamıştır. Etrasimod nötrofil sayısında geri dönüşümlü bir azalmaya neden olmuştur; etrasimod ile tedavi edilen ve nötrofil sayısı 0,5 x 10^9/L'den az olan hastaların oranı ELEVATE UC 52 ve ELEVATE UC 12'de %0,2'dir. Bu olaylar tedavinin kesilmesine yol açmamıştır.

Karaciğer enzimlerinde yükselme
ELEVATE UC 52 ve ELEVATE UC 12'de, etrasimod ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %0,9'unda ve %4,0'ında ALT'nin NÜS değerinin 5 katına ve 3 katına veya daha fazlasına yükselmesi meydana gelmiştir.

ALT değeri NÜS değerinin 3 katından yüksek olan hastaların çoğunluğu (%75) etrasimod ile tedaviye devam etmiş ve tedavi sırasında değerler NÜS değerinin 3 katının altına düşmüştür.

Genel olarak, etrasimod ile tedavi edilen hastalarda hepatik enzimlerdeki yükselmeler nedeniyle tedaviyi bırakma yüzdesi %0,4'tür.

Hepatik enzim artışı, gama glutamil transferaz artışı, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, hepatik enzim artışı, hepatik fonksiyon anormalliği, karaciğer bozukluğu, karaciğer fonksiyon testi anormalliği ve transaminaz artışı olaylarını içerir.

Kan basıncında artış
ELEVATE UC 52 ve ELEVATE UC 12 çalışmalarında etrasimod ile tedavi gören hastaların sistolik kan basıncında yaklaşık 1 ila 4 mm Hg ve diyastolik kan basıncında yaklaşık 1 ila 2 mm Hg ortalama bir artış görülmüş. Artış, ilk olarak 2 haftalık tedaviden sonra tespit edilmiş ve tedavi boyunca kan basıncı artışları için belirtilen ortalama aralık dahilinde kalmıştır.

Hipertansiyon, etrasimod ile tedavi gören hastaların %2,1'inde ve plasebo alan hastaların %1,0'ında bir advers reaksiyon olarak bildirilmiştir. Tüm olaylar hafif ila orta şiddette olmuştur.

Maküler ödem
ELEVATE UC 52 ve ELEVATE UC 12 çalışmalarında, etrasimod ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde maküler ödem bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Etrasimod dozunu aşan hastaları bradikardi bulguları ve belirtileri açısından izleyiniz, bu izleme gece boyunca sürebilir. Kalp atış hızı, kan basıncı ve EKG'ler için düzenli ölçümler gerçekleştirilmelidir. Etrasimod için belirli bir antidot yoktur. Etrasimod ile indüklenen kalp atış hızındaki azalma, parenteral atropinle geri döndürülebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünsüpresanlar, sfingozin 1-fosfat (S1P) reseptör modülatörleri
ATC kodu: L04AE05

Etki mekanizması:
Etrasimod, S1P reseptörü 1, 4 ve 5'e ($S1P_{1,4,5}$) yüksek afiniteyle bağlanan bir sfingozin-1-fosfat reseptörü modülatörü olup $S1P_1$'de dengeli bir G proteini ve beta arrestin agonistidir. Etrasimod'un $S1P_3$ üzerinde minimal aktivitesi vardır ve $S1P_2$ üzerinde aktivitesi yoktur. Etrasimod, lenfoid organlardan lenfosit çıkma kapasitesini kısmen ve geri dönüşümlü şekilde bloke edip periferik kandaki lenfosit sayısını azaltarak dokudaki etkinleştirilmiş lenfosit sayısını düşürür.

Etrasimodun ÜK için terapötik etkiler uyguladığı mekanizma bilinmemektedir ancak iltihap bölgelerine lenfosit geçişinin azaltılmasını içerebilir. Etrasimod ile indüklendiği üzere periferik dolaşımdaki lenfositlerin azalmasının, lökosit alt popülasyonları üzerinde diferansiyel etkileri vardır ve adaptif bağışıklık yanıtına dahil olan hücrelerde daha fazla azalma söz konusudur. Etrasimod, immün takibe katkıda bulunan, doğal bağışıklık yanıtına dahil olan hücreler üzerinde minimal bir etkiye sahiptir.

Farmakodinamik etkiler

Kalp atış hızı ve ritmi
Etrasimod, tedaviye başlandığında kalp hızında ve AV iletiminde geçici bir azalmaya neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). 1. günde, ELEVATE UC 52 ve ELEVATE UC 12'deki UC hastalarında, deneklerin %33'ünde bradikardi (ilk 4 saat içinde 60 atımın altında nadir KAH) veya %2,5'inde belirgin bradikardi (50 atımın altında nadir KAH) görülmüştür. İlk dozu takiben hiçbir hastada KAH < 40 atım olmamıştır. Kalp hızındaki en büyük ortalama düşüş doz sonrası 2. veya 3. saatte gözlenmiştir. 1. günde ortalama (SD) etrasimod ile doz öncesinden doz sonrası 4 saate kadar PR aralığındaki değişim 5,5 msn (18,84) idi. EKG'de PR aralığında %5,1 oranında > 200 msn uzama ve %1,8 oranında daha yüksek derecede uzama (> 230 msn) kaydedilmiştir.

Kan lenfosit ve nötrofil sayılarında azalma
Kontrollü klinik çalışmalarda ortalama lenfosit sayıları etki mekanizmasıyla uyumlu şekilde 2 haftada başlangıç düzeyinin yaklaşık %50'sine kadar azalmıştır (yaklaşık ortalama kan lenfosit sayısı 0,9 x 10^9/L) ve düşük lenfosit sayıları günde bir kez etrasimod ile tedavi sırasında korunmuştur. Etrasimod ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda nötrofil sayılarında azalma gözlenmiştir, ortalama nötrofil sayıları etrasimod tedavisi sırasında genellikle normal aralıktaydı. Düşen nötrofil sayıları etrasimod tedavisinde korunmuş ve tedavinin kesilmesiyle geri döndürülebilir olmuştur.

Periferik kan B hücreleri [CD19+] ve T hücreleri [CD3+], yardımcı T hücresi [CD3+CD4+] ve hücre öldürücü T [CD3+CD8+] hücresi alt gruplarının tamamı azalırken natural killer hücreler ve monositler azalmamıştır. Yardımcı T hücreleri, hücre öldürücü T hücrelerine kıyasla etrasimodun etkilerine karşı daha duyarlı olmuştur.

Bir popülasyon farmakokinetik/farmakodinamik modeli temelinde tedavinin durdurulmasından sonraki 1 ila 2 hafta içinde hastaların %90'ında periferik kan mutlak lenfosit sayıları normal aralığa dönmüştür.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Etrasimodun etkililiği, orta ila şiddetli aktif ülseratif koliti olan 16 ila 80 yaşındaki hastalarda 2 randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada (ELEVATE UC 52 ve ELEVATE UC 12) değerlendirilmiştir.

Her iki çalışmaya da, oral aminosalisilatlar, kortikosteroidler, tiyopurinler, Janus kinaz (JAK) inhibitörleri veya bir biyolojik (örn. TNF bloker, anti-integrin, anti-IL12/23) tedavi seçeneklerinden bir veya daha fazlasına yetersiz yanıt veren, yanıt kaybı olan veya intoleransı olan hastalar dahil edilmiştir.

Kaydedilen hastalarda ÜK endoskopi ve histopatoloji ile doğrulanmış olup hastalığın kapsamı anal kenardan ≥10 cm'dir. İzole proktiti olan hastalar da diğer tüm dahil edilme kriterlerini karşılamaları kaydıyla çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Kaydedilen hastaların modifiye Mayo skoru (mMS) 4 ila 9 arasında olup, endoskopi skoru (ES) ≥ 2 ve rektal kanama (RB) alt skoru ≥ 1'dir. Birincil değerlendirme, mMS'si 5 ila 9 olan popülasyona dayandırılmıştır. İki çalışmada yer alan hastaların ortalama yaşı 40 olup 3'ü (%0,4) 18 yaşından küçük ve 45'i (%6) 65 yaş veya üzerindedir; %57'si erkek, %82'si Beyaz ve %13'ü Asyalı'dır.
Bu çalışmalardaki hastalar, stabil günlük dozlarda oral aminosalisilatlar ve/veya oral kortikosteroidler (≤20 mg prednizon, ≤9 mg budesonid veya eşdeğer steroid) dahil başka eş zamanlı ÜK tedavileri almış olabilir. Bağışıklık düzenleyen ilaçlar, biyolojik tedaviler, rektal 5-ASA veya rektal kortikosteroidler ile eş zamanlı tedaviye izin verilmemiştir.

ELEVATE UC 52

ELEVATE UC 52, günde bir kez oral yolla uygulanan etrasimod 2 mg veya plasebo almak üzere 2:1 oranında randomize edilen toplam 433 hastanın yer aldığı tek randomizasyonlu bir çalışmadır.

Başlangıç düzeyinde kaydedilen hastaların medyan mMS değeri 7 olmuştur ve kaydedilen hastaların %8'inde izole proktit görülmüştür. Hastaların toplam %30'u daha önce biyolojik

ürüne/JAK inhibitörlerine, hastaların toplam %14'ü >1 biyolojik ürüne/JAK inhibitörüne ve hastaların %11'i daha önce anti-integrinlere maruz kalmıştır. Başlangıç düzeyinde hastaların %77'si oral aminosalisilatlar ve hastaların %31'i oral kortikosteroidler almıştır.

Eş primer sonlanım noktaları, 12. haftada ve 52. haftada klinik remisyona ulaşan hasta oranı olmuş klinik remisyon dışkı sıklığı alt skoru SF alt skoru 0 (veya başlangıç düzeyinden itibaren ≥1 puan düşüşle 1), rektal kanama alt skoru RB alt skoru 0 ve endoskopi alt skoru ES ≤1 (friabilite olmadan) olarak tanımlanmıştır. Sekonder sonlanım noktaları arasında endoskopik iyileşmeye, semptomatik remisyona, mukozal iyileşmeye, klinik yanıta, kortikosteroidsiz klinik remisyona ve uzun süreli klinik remisyona ulaşan hasta oranı yer almıştır. Primer analiz, 5 ila 9 mMS olarak tanımlanan orta ila şiddetli aktif hastalığı olan hastalarda 12. haftada ve 52. haftada gerçekleştirilmiştir (bkz. Tablo 1).

Randomize edilen 433 hastadan etrasimod ve plasebo grubunda hastaların sırasıyla %91,7'si ve %86,1'i 12. haftayı tamamlamıştır. 12. haftadan itibaren, başlangıçtan itibaren iyileşme göstermeyen veya hastalık kötüleşme kriterlerini karşılayan hastalar araştırmacının takdirine bağlı olarak kesilebilir ve açık etiketli uzatma çalışmasına devam edebilir. Bu uzatmalı çalışmada etrasimod ve plasebo grubunda sırasıyla %55,7 ve %31,9'u 52. hafta tedavisini tamamlamıştır.

Etrasimod ile tedavi gören hastaların anlamlı ölçüde daha yüksek bir oranı, plaseboya kıyasla 12. haftada ve 52. haftada klinik remisyona, endoskopik iyileşmeye, semptomatik remisyona ve mukozal iyileşmeye, 52. haftada ise kortikosteroidsiz klinik remisyona ve uzun süreli klinik remisyona ulaşmıştır (bkz. Tablo 1).

Tablo 1: ELEVATE UC 52 çalışmasında 12. haftada ve 52. haftada etkililik sonlanım noktalarını karşılayan hasta oranı

	Plasebo N=135		**Etrasimod 2 mg N=274**		**Tedavi farklılığı (%95 GA)[a]**
	n	**%**	**n**	**%**	
12. haftada sonlanım noktaları					
Klinik remisyon[b]	**10**	**%7**	**74**	**%27**	**%20 (%13, %27)[1]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	9/93	%10	60/194	%31	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	1/42	%2	14/80	%18	
Endoskopik iyileşme[c]	**19**	**%14**	**96**	**%35**	**%21 (%13, %29)[1]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	17/93	%18	76/194	%39	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	2/42	%5	20/80	%25	
Semptomatik remisyon[d]	**29**	**%22**	**126**	**%46**	**%25 (%15, %34)[1]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	22/93	%24	101/194	%52	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	7/42	%17	25/80	%31	

	Plasebo N=135		Etrasimod 2 mg N=274		Tedavi farklılığı (%95 GA)[a]
	n	%	n	%	
Mukozal iyileşme[e]	**6**	**%4**	**58**	**%21**	**%17 (%11, %23)[1]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	6/93	%7	47/194	%24	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	0/42	%0	11/80	%14	
Klinik yanıt[f]	**46**	**%34**	**171**	**%62**	**%28 (%19, %38)[1]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	35/93	%38	132/194	%68	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	11/42	%26	39/80	%49	
52. haftada sonlanım noktaları					
Klinik remisyon[b]	**9**	**%7**	**88**	**%32**	**%25 (%18, %32)[1]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	7/93	%8	71/194	%37	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	2/42	%5	17/80	%21	
Endoskopik iyileşme[c]	**14**	**%10**	**102**	**%37**	**%27 (%19, %34)[1]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	12/93	%13	78/194	%40	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	2/42	%5	24/80	%30	
Semptomatik remisyon[d]	**25**	**%19**	**119**	**%43**	**%25 (%16, %34)[1]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	19/93	%20	97/194	%50	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	6/42	%14	22/80	%28	
Mukozal iyileşme[e]	**11**	**%8**	**73**	**%27**	**%18 (%11, %25)[1]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	10/93	%11	55/194	%28	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	1/42	%2	18/80	%23	
Klinik yanıt[f]	**31**	**%23**	**132**	**%48**	**%25 (%16, %34)[1]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	25/93	%27	103/194	%53	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	6/42	%14	29/80	%36	
Sürekli klinik remisyon[g]	**3**	**%2**	**49**	**%18**	**%16 (%11, %21)[1]**

	Plasebo N=135		Etrasimod 2 mg N=274		Tedavi farklılığı (%95 GA)[a]
	n	%	n	%	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	2/93	%2	41/194	%21	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	1/42	%2	8/80	%10	
Kortikosteroidsiz klinik remisyon[h]	**9**	**%7**	**88**	**%32**	**%25 (%18, %32)[1]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	7/93	%8	71/194	%37	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	2/42	%5	17/80	%21	
Başlangıçta kortikosteroid ile tedavi edilen hastalar arasında kortikosteroidsiz klinik remisyon[i]	**3/40**	**%8**	**27/87**	**%31**	**%23 (%10, %36)[l]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	2/26	%8	22/59	%37	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	1/14	%7	5/28	%18	
Kortikosteroid içermeyen semptomatik remisyon[j]	**25**	**%19**	**119**	**%43**	**%25 (%16, %34)[l]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	19/93	%20	97/194	%50	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	6/42	%14	22/80	%28	
Kortikosteroid içermeyen endoskopik iyileşme[k]	**14**	**%10**	**101**	**%37**	**%26 (%19, %34)[l]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	12/93	%13	78/194	%40	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	2/42	%5	23/80	%29	

GA = güven aralığı

[a] Tedavi farklılığı (daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti, başlangıç düzeyinde kortikosteroid kullanımı ve başlangıç düzeyi mMS grubu basamaklandırma faktörleri için ayarlanmıştır).

[b] Klinik remisyon, SF alt skoru 0 (veya başlangıç düzeyinden itibaren ≥1 puan düşüşle 1), RB alt skoru 0 ve ≤1 ES (kırılganlık hariç) olarak tanımlanmıştır.

[c] Endoskopik iyileşme, ES ≤1 (kırılganlık hariç) olarak tanımlanmıştır.

[d]Semptomatik remisyon, SF alt skoru 0 (veya başlangıç düzeyinden itibaren ≥1 puan düşüşle 1) ve 0 RB alt skoru 0 olarak tanımlanmıştır.

[e] Mukozal iyileşme, histolojik remisyon (Geboes İndeks skoru <2,0, epitel kriptlerinde veya lamina propriada nötrofil olmadığını, eozinofilde artış olmadığını ve kript yıkımı, erozyon, ülserasyon veya granülasyon dokusu olmadığını işaret eder) ES ≤1 (kırılganlık hariç) olarak tanımlanmıştır.

[f] Klinik yanıt, mMS değerinde başlangıç düzeyine göre ≥2 puan ve ≥%30 oranında düşüş ve RB alt skorunda başlangıç düzeyine göre ≥1 puan düşüş veya ≤1 mutlak RB alt skoru olarak tanımlanmıştır.

[g] Sürekli klinik remisyon, hem 12. haftada hem de 52. haftada klinik remisyon olarak tanımlanmıştır.

[h] Kortikosteroidsiz klinik remisyon, 52. haftadan önce en az 12 hafta boyunca kortikosteroidler almadan 52. haftada elde edilen klinik remisyon olarak tanımlanmıştır.

[i] Başlangıçta kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalar arasında kortikosteroidsiz klinik remisyon, başlangıçta kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalar arasında 52. haftadan hemen önceki en az 12 hafta boyunca kortikosteroid almadan 52. haftada klinik remisyon olarak tanımlanmıştır.

[j] Kortikosteroid içermeyen semptomatik remisyon, 52. haftadan hemen önceki en az 12 hafta boyunca SF alt skorunun 0 (veya başlangıçtan ≥ 1 puan düşüşle 1) ve RB alt skorunun 0 olması olarak tanımlanmıştır.

[k] Kortikosteroid içermeyen endoskopik iyileşme 52. haftadan hemen önceki en az 12 hafta boyunca ES ≤ 1 (kırılganlık hariç) olarak tanımlanmıştır.

[1] p<0,001.

4 mMS değerinin tamamlayıcı analizi
MMS 4 olan hastalardaki etkinlik sonuçları (ES ≥ 2 ve RB alt skoru ≥ 1 dahil) birincil analizdekilerle tutarlıydı.

İzole proktit
Başlangıç düzeyinde izole proktiti olan ve etrasimod ile tedavi gören hastaların plaseboya kıyasla daha yüksek bir oranı, 12. haftada (%46'ya kıyasla %29) ve 52. haftada (%42'ye kıyasla %14) klinik remisyona ulaşmıştır.

Semptomatik iyileşmenin erken başlangıcı
2. haftada (ilk çalışma ziyareti), plaseboya kıyasla etrasimod ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir oranı semptomatik remisyon elde etmiştir (%16'ya karşı %11). 4. haftada, plaseboya kıyasla etrasimod ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir oranı, SF alt skoru 0 ve RB alt skoru 0 olarak tanımlanan tam semptomatik remisyona (%11'e karşı %4) ulaşmıştır.

Endoskopik ve histolojik değerlendirme
Mukozanın endoskopik görünümünün normalizasyonu (endoskopik remisyon), ES 0 olarak tanımlanmıştır. Etrasimod ile tedavi gören hastaların daha yüksek bir oranı plaseboya kıyasla, 12. haftaya (%15'e kıyasla %4), 52. haftaya (%26'ya kıyasla %6) kadar ve hem 12. haftada hem de 52. haftada (%11'e kıyasla %2) endoskopik remisyona ulaşmıştır.

Etrasimod ile tedavi gören hastaların daha yüksek bir oranı plaseboya kıyasla, 12. haftada (%11'e kıyasla %2) ve 52. haftada (%18'e kıyasla %5) endoskopik remisyona ve <2,0 Geboes histolojik skoruna (kriptlerde veya lamina propriada nötrofil olmadığını ve eozinofilde artış olmadığını, kript yıkımı olmadığını ve erozyon, ülserasyon veya granülasyon dokusu olmadığını işaret eder) ulaşmıştır.

Karın ağrısı ve bağırsak aciliyeti
12. haftada etrasimod ile tedavi gören hastaların daha büyük bir oranında plaseboya kıyasla karın ağrısı (%27'ye kıyasla %13) ve bağırsak aciliyeti (%19'a kıyasla %7) yokluğu görülmüştür. 52. haftada plaseboya kıyasla etrasimod ile tedavi gören hastaların daha büyük bir oranında karın ağrısı (%22'ye kıyasla %7) ve bağırsak aciliyeti (%19'a kıyasla %8) yokluğu görülmüştür.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı anketi (IBDQ)
Plaseboya kıyasla etrasimod ile tedavi edilen hastalar toplam IBDQ skorunda başlangıçtan itibaren daha fazla iyileşme göstermiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında etrasimod ile 12. haftada IBDQ toplam skorunda başlangıçtan itibaren görülen değişiklikler sırasıyla 42,8 ve 27,4 ve plasebo ile karşılaştırıldığında etrasimod ile 52. haftada IBDQ toplam skorunda başlangıçtan itibaren görülen değişiklikler sırasıyla 55,8 ve 38,1 olmuştur.

ELEVATE UC 12

ELEVATE UC 12 çalışmasında toplam 354 hasta günde bir kez oral yoldan uygulanan, etrasimod 2 mg veya plasebo almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir.

Başlangıçta kaydedilen hastaların medyan mMS değeri 7'ydi, hastaların %5,6'sında ise mMS değeri 4, %67'sinde mMS değeri 5 ila 7 (orta derecede aktif hastalık) ve %27,4'ünde mMS değeri >7 (şiddetli derecede aktif hastalık) olmuştur. Kaydedilen hastaların %8'inde izole proktit görülmüştür. Hastaların toplam %33'ü daha önce biyolojik ürüne/JAK inhibitörlerine, hastaların toplam %18'i >1 biyolojik ürüne/JAK inhibitörüne ve hastaların %12'si daha önce anti-integrinlere maruz kalmıştır. Başlangıç düzeyinde hastaların %83'ü oral aminosalisilatlar ve hastaların %28'i oral kortikosteroidler almıştır.

Randomize seçilen 354 hastadan, hastaların sırasıyla %89.5 ve %88.8'i etrasimod ve plasebo grubunda 12. haftayı tamamlamıştır.

Primer sonlanım noktası, 12. haftada klinik remisyona ulaşan hasta oranı olmuştur. Sekonder sonlanım noktaları arasında 12. haftada endoskopik iyileşmeye, semptomatik remisyona, mukozal iyileşmeye ve klinik yanıta ulaşan hasta oranı yer almıştır. Primer analiz, mMS 5 ila 9 olarak tanımlanan orta ila şiddetli aktif hastalığı olan hastalarda 12. haftada gerçekleştirilmiştir (bkz. Tablo 2).

Etrasimod ile tedavi gören hastaların anlamlı ölçüde daha yüksek bir oranı, plaseboya kıyasla 12. haftada klinik remisyona, endoskopik iyileşmeye, semptomatik remisyona ve mukozal iyileşmeye ulaşmıştır (bkz. Tablo 2).

Tablo 2: ELEVATE UC 12 çalışmasında 12. haftada etkililik sonlanım noktalarını karşılayan hasta oranı

Sonlanım noktaları	**Plasebo N=112**		**Etrasimod 2 mg N=222**		**Tedavi farklılığı (%95 GA)[a]**
	n	**%**	**n**	**%**	
Klinik remisyon[b]	**17**	**%15**	**55**	**%25**	**%10 (%1, %18)[g]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	12/74	%16	41/148	%28	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	5/38	%13	14/74	%19	
Endoskopik iyileşme[c]	**21**	**%19**	**68**	**%31**	**%12 (%3, %21)[g]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	14/74	%19	51/148	%35	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	7/38	%18	17/74	%23	
Semptomatik remisyon[d]	**33**	**%30**	**104**	**%47**	**%17 (%7, %28)[g]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	23/74	%31	73/148	%49	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	10/38	%26	31/74	%42	
Mukozal iyileşme[e]	**10**	**%9**	**36**	**%16**	**%7 (%1, %14)[g]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	8/74	%11	28/148	%19	

Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	2/38	%5	8/74	%11	
Klinik yanıt[f]	**46**	**%41**	**138**	**%62**	**%21 (%10, %32)[h]**
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti yok	32/74	%43	97/148	%66	
Daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti var	14/38	%37	41/74	%55	

GA = güven aralığı

[a] Tedavi farklılığı (daha önce biyolojik ürün/JAK inhibitörü maruziyeti, başlangıç düzeyinde kortikosteroid kullanımı ve başlangıç düzeyi mMS grubu basamaklandırma faktörleri için ayarlanmıştır).

[b] Klinik remisyon, SF alt skoru 0 (veya başlangıç düzeyinden itibaren ≥1 puan düşüşle 1), RB alt skoru 0 ve ES ≤1 (friabilite olmadan) olarak tanımlanmıştır

[c] Endoskopik iyileşme, ES ≤1 (friabilite olmadan) olarak tanımlanmıştır.

[d] Semptomatik remisyon, SF alt skoru 0 (veya başlangıç düzeyinden itibaren ≥1 puan düşüşle 1) ve RB alt skoru 0 olarak tanımlanmıştır.

[e] Mukozal iyileşme, histolojik remisyon (Geboes İndeks skoru <2,0, epitel kriptlerinde veya lamina propriada nötrofil olmadığını, eozinofilde artış olmadığını ve kript yıkımı, erozyon, ülserasyon veya granülasyon dokusu olmadığını işaret eder) ES ≤1 (friabilite olmadan) olarak tanımlanmıştır.

[f] Klinik yanıt, mMS değerinde başlangıç düzeyine göre ≥2 puan ve ≥%30 oranında düşüş ve RB alt skorunda başlangıç düzeyine göre ≥1 puan düşüş veya ≤1 mutlak RB alt skoru olarak tanımlanmıştır.

[g] p <0,05.

[h] p <0,001.

4 mMS değerinin tamamlayıcı analizi

MMS 4 olan hastalardaki etkinlik sonuçları (ES ≥ 2 ve RB alt skoru ≥ 2 dahil) birincil analizdekilerle tutarlıydı

İzole proktit

Başlangıç düzeyinde izole proktiti olan etrasimod ile tedavi gören hastaların daha yüksek bir oranı plaseboya kıyasla, 12. haftada (%39'a kıyasla %8) klinik remisyona ulaşmıştır.

Semptomatik remisyonun erken başlangıcı

4. haftada, plaseboya kıyasla etrasimod ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir oranı semptomatik remisyon (%28'e karşı %16) ve SF alt skoru 0 ve RB alt skoru 0 olarak tanımlanan tam semptomatik remisyon (%12'ye karşı %4) elde etmiştir.

Endoskopik ve histolojik değerlendirme

Mukozanın endoskopik görünümünün normalizasyonu (endoskopik remisyon), ES 0 olarak tanımlanmıştır. Etrasimod ile tedavi gören hastaların plaseboya kıyasla 12. haftaya kadar endoskopik remisyona ulaşmıştır (%17'ye kıyasla %8).

Etrasimod ile tedavi gören hastaların plaseboya kıyasla, 12. haftada (%10'a kıyasla %5) endoskopik remisyona ve <2,0 Geboes histolojik skoruna (kriptlerde veya lamina propriada nötrofil olmadığını ve eozinofilde artış olmadığını, kript yıkımı olmadığını ve erozyon, ülserasyon veya granülasyon dokusu olmadığını işaret eder) ulaşmıştır.

Karın ağrısı ve bağırsak aciliyeti
12. haftada etrasimod ile tedavi gören hastaların plaseboya kıyasla daha büyük bir oranında karın ağrısı (%32'ye kıyasla %18) ve bağırsak aciliyeti (%21'e kıyasla %12) yokluğu görülmüştür.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı anketi (IBDQ)
Plaseboya kıyasla etrasimod ile tedavi edilen hastalar toplam IBDQ skorunda başlangıçtan itibaren daha fazla iyileşme göstermiştir. Plaseboya kıyasla etrasimod ile 12. haftada IBDQ toplam skorunda başlangıçtan itibaren görülen değişiklikler sırasıyla 47,5 ve 30,2'dir.

Pediyatrik Popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, UC'de pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda etrasimod ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Etrasimod tek oral doz uygulamasını takiben C_{maks} ve EAA, araştırılan doz aralığında (0,1 mg ila 5 mg) yaklaşık olarak dozla orantılı şekilde artmıştır. Çoklu doz uygulamasını takiben ortalama C_{maks} ve EAA, 0,7 mg ila 2 mg doz oranından biraz daha fazla artmıştır. Günde bir kez 2 mg doz uygulamasının ardından 7 gün içinde kararlı durumda plazma konsantrasyonlarına ulaşılır, ortalama C_{maks} 113 ng/ml ve EAA_{tau} 2163 sa.*ng/ml'dir. Kararlı durumda etrasimod birikmesi, tek dozdan yaklaşık 2 ila 3 kat daha fazladır. Etrasimodun farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerde ve ÜK hastası olan gönüllülerde benzerdir.

Emilim:
Etrasimodun hızlı salımlı oral dozaj formlarının oral uygulamasından sonra en yüksek plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) ulaşma süresi (T_{maks}) yaklaşık 4 saattir (aralık 2-8 saat). Yüksek geçirgenliğe ve dışkıda elimine edilen görece az değişmemiş etrasimod gözlemine dayalı olarak etrasimod emilimi kapsamlıdır (uygulanan radyoaktif dozun %11,2'si).

Gıda etkisi
Gıda alımı biraz gecikmeli emilime yol açabilir (medyan T_{maks} 2 saat artmıştır). Gıdanın etrasimod maruziyeti ölçütleri (C_{maks} ve EAA) üzerinde bir etkisi yoktur. Bu nedenle etrasimod öğünlerden bağımsız olarak uygulanabilir.

Dağılım:
Etrasimod, 66 L olan ortalama oral dağılım hacmi (Vz/F) ile vücut dokularına dağılır. Etrasimod proteine yüksek düzeyde, insan plazma proteinine %97,9 oranında bağlanır ve ağırlıklı olarak tam kanın plazma fraksiyonunda 0,7 kan/plazma oranı ile dağılır.

Biyotransformasyon:
Etrasimod, CYP2C8 (%38), CYP2C9 (%37) ve CYP3A4 (%22) aracılığıyla kapsamlı bir şekilde metabolize edilir, CYP2C19 ve CYP2J2 ise minör katkı verir. Plazmada dolaşan ana bileşen değişmemiş etrasimod ve ana metabolitler M3 ve M6'dır. Etrasimod, S1P farmakolojisinin çoğunluğuna katkıda bulunur (>% 90). Etrasimod, UGT'ler ve sülfotransferazlar ile konjugasyon, oksidasyon ve dehidrojenasyon yoluyla kapsamlı bir şekilde metabolize edilir.

Etrasimod, P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 veya OCT1/2 taşıyıcılarının bir substratı değildir. Bu taşıyıcıların inhibitörleri olan tıbbi ürünlerin etrasimodun farmakokinetiğini etkilemesi olası değildir.

Eliminasyon:

Oral uygulamadan sonra belirgin kararlı durum oral klirensi (CL/F) yaklaşık 1 L/sa. şeklindedir. Etrasimodun ortalama eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 30 saattir.

Atılım

Etrasimod, dışkıda toplam radyoaktif dozun %82'si ve idrarda %4,89'u geri kazanılarak öncelikli olarak karaciğer yoluyla elimine edilir. Değişmemiş etrasimod idrarda değil, yalnızca dışkıda tespit edilmiştir.

Etrasimod'un diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

İn vitro çalışmalar, günde bir kez 2 mg önerilen dozda, etrasimodun CYP veya membran taşıyıcıları için klinik olarak ilgili herhangi bir etkileşim potansiyeli gösterme olasılığının düşük olduğunu göstermektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Spesifik hasta gruplarındaki farmakokinetik

Karaciğer yetmezliği

Etrasimod şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.2).Toplam etrasimod EAA parametreleri, araştırılan 2 mg tek doz için karaciğer fonksiyonu normal olan gönüllülere kıyasla hafif, orta ve şiddetli karaciğer bozukluğu olan gönüllülerde sırasıyla %13, %29 ve %57 daha yüksektir.

Böbrek yetmezliği:

C_{maks} ve EAA şiddetli böbrek yetmezliği olan denekler ile normal böbrek fonksiyonu olan denekler arasında karşılaştırılabilir olduğundan böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.2). Şiddetli böbrek yetmezliği kohortunda eGFR ≤ 29 mL/dak olan (hemodiyalizde olmayan) 2 denek ve etrasimod uygulamasından önce hemodiyaliz alan SDBY'li 6 denek yer almıştır. Etrasimod uygulamasından sonra yapılan hemodiyalizin etkisi değerlendirilmemiştir.

Yaşlılar:

Popülasyon farmakokinetik analizleri, yaşın 65 yaş üzeri hastalarda etrasimodun farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmadığını göstermiştir (n=40 (%3,7) hasta ≥ 65 yaşındadır). Yaşlı hastalarda, daha genç hastalara kıyasla farmakokinetikte anlamlı bir fark yoktur.

Vücut ağırlığı:

Etrasimod 2 mg'ın sistemik maruziyeti, vücut ağırlığı ≥ 40 kg olan hastalarda vücut ağırlığı farklılıkları ile klinik olarak anlamlı bir ölçüde değişmez. Vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olan hastalarda maruziyette yaklaşık 1.5 kat artış öngörülmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Cinsiyet, ırk ve etnik köken:
Popülasyon farmakokinetik analizi cinsiyet, ırk veya etnik kökenin etrasimod farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Pediatrik
Bir popülasyon farmakokinetik modeli, ÜK hastası olan yetişkinlerde ve yaşça daha büyük ergenlerde (16 ila <18 yaş) farmakokinetik metriklerinin ihmal edilebilir farklılıklar gösterdiğini öngörmüştür.

16 yaşın altındaki pediatrik veya ergen hastalara etrasimod uygulamasıyla ilgili veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan veriler, aşağıdaki istisna dışında insanlarda etrasimod için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır: EAA'ya dayalı olarak önerilen insan dozunun (ÖİD) ≥ 24 katı maruziyetlerde köpeklerde 3 ve 9 aylık tekrar doz toksisite çalışmalarında sol ventrikül arterlerinde değişiklikler (tunica media hipertrofisi/hiperplazisi) gözlenmiştir. Bu bulgunun insanlar için uygunluğu belirsizdir. Ayrıca, en bol bulunan insan metabolitlerine (M3 ve M6) maruziyet sadece sıçanlarda araştırılmıştır. İnsanlar için uygunluğu belirsizdir.

Fertilite ve üreme toksisitesi

Etrasimod, test edilen en yüksek doza kadar sıçanlarda erkek ve dişi doğurganlığını etkilememiştir; bu, erkekler için önerilen insan dozunda (ÖİD) insan sistemik maruziyetlerine dayanan yaklaşık 467 kat ve dişiler için 21 kat maruziyet marjını temsil etmektedir.

Organogenez sırasında gebe sıçanlara ve tavşanlara günlük olarak Etrasimod uygulaması, maternal toksisite olmaksızın implantasyon sonrası kayıp ve buna bağlı olarak daha az sayıda canlı fetüs ve fetal dış, viseral ve/veya iskelet malformasyonları ve varyasyonları ile sonuçlanmıştır. Malformasyonlar, maternal plazma EAA'sı RHD'de insanlardakinin yaklaşık 5 katı olan sıçanlarda test edilen en düşük dozda gözlenmiştir. Tavşanda advers etki göstermeyen dozda (2 mg/kg/gün) maruziyet, insanlarda 2 mg/gün RHD'de maruziyetin yaklaşık 0,8 katıdır.

Sıçanlarda gebelik ve laktasyon boyunca günlük oral etrasimod uygulamasını takiben, F1 yavrularında azalmış ortalama yavru ağırlıkları, daha düşük yavru canlılığı ve azalmış fertilite ve üreme performansı (implantasyonlarda azalma ve artan preimplantasyon kaybı) gözlenmiştir.

Test edilen en düşük dozda dişilerde plazma maruziyeti (EAA), RHD'de insanlardakine eşdeğer (1,1 kat) olmuştur. F1 yavruların plazmasında etrasimod tespit edilmiş olup maruziyetin emziren annenin sütünden kaynaklandığına işaret etmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği
Magnezyum stearat (E470b)

Mannitol (E421)
Mikrokristalin selüloz (E460i)
Sodyum nişasta glikolat (Tip A)

Tablet kaplama (Opadry II yeşil 85F110190-CN)

Parlak mavi FCF alüminyum lake (E133)
İndigo karmin alüminyum lake (E132)
Tartrazin alüminyum lake (E102)
Makrogol 4000 (E1521)
Polivinil alkol (E1203)
Talk (E553b)
Titanyum dioksit (E171)
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kağıt/alüminyum/LDPE destekli, yönlendirilmiş bir poliamin (oPA) filme ve entegre nem çekici katmana (HDPE/LDPE) lamine alüminyum blister.

Tüm paket boyutları piyasaya sürülmemiş olabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği"ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/565

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 08.12.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ