

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ 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 dekompenseret 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 præeksisterende 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.

Leverenzymet 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 præsisterende 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 kontraktion (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 kontraktion 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 (se pkt. 4.8). Det anbefales, at der foretages en øjenundersøgelse af fundus, herunder makula, hos alle patienter umiddelbart inden opstart af behandlingen og ved enhver forekomst af synsforstyrrelser, mens patienten tager etrasimod.

Patienter med diabetes mellitus, uveitis 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 patienter med diabetes mellitus, uveitis eller retinasygdom i anamnesen umiddelbart inden opstart af behandling med etrasimod, og at der gennemføres kontrolundersøgelser under behandlingen.

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, adfærsændringer, 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 (FEV<sub>1</sub>) 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).

## Hjælpestoffer

### *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**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>
Infektioner og parasitære sygdomme		Urinvejsinfektion <sup>a</sup> , nedre luftvejsinfektion <sup>b</sup>	
Blod og lymfesystem	Lymfopeni <sup>c</sup>	Neutropeni	
Metabolisme og ernæring		Hyperkolesterolemie <sup>d</sup>	
Nervesystemet		Hovedpine, svimmelhed	
Øjne		Nedsat synsevne	Makulaødem

Hjerte		Bradykardi <sup>e</sup>	Atrioventrikulært blok <sup>f</sup>
Vaskulære sygdomme		Hypertension	
Lever og galdeveje		Forhøjede leverenzzymer	

<sup>a</sup> Urinvejsinfektion omfatter urinvejsinfektion og cystit.

<sup>b</sup> Nedre luftvejsinfektioner omfatter bronkitis og pneumoni

<sup>c</sup> Lymfopeni omfatter lymfopeni, nedsat lymfocytantal og nedsat lymfocytprocent.

<sup>d</sup> Hyperkolesterolemia omfatter hyperkolesterolemia og øget kolesterol i blodet.

<sup>e</sup> Bradykardi omfatter bradykardi og sinusbradykardi. Se ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger” nedenfor.

<sup>f</sup> 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 lymfocyternes 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 [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **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, selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AE05

### Virkningsmekanisme

Etrasimod er en sphingosin-1-phosphat (S1P)-receptormodulator, som binder sig til S1P-receptorerne 1, 4 og 5 (S1P<sub>1,4,5</sub>), og er en afbalanceret G-protein- og beta-arrestinagonist på S1P<sub>1</sub>. Etrasimod har minimal aktivitet på S1P<sub>3</sub> og ingen aktivitet på S1P<sub>2</sub>. 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<sup>+</sup>] og T-celler [CD3<sup>+</sup>] samt T-hjælperceller [CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>] og T-cytotoksiske celler [CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>] 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  $\geq 10$  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  $\geq 2$  og en rektal blødning (RB)-underscore på  $\geq 1$ . 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 ( $\leq 20$  mg prednison,  $\leq 9$  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  $\geq 1$  point i forhold til *baseline*), en RB-underscore på 0 og ES  $\leq 1$  (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- forskkel (95 % CI) <sup>a</sup>
	n	%	n	%	
<b>Endepunkter i uge 12</b>					
<b>Klinisk remission<sup>b</sup></b>	<b>10</b>	<b>7 %</b>	<b>74</b>	<b>27 %</b>	<b>20 % (13 %; 27 %)<sup>l</sup></b>
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 %	
<b>Endoskopisk forbedring<sup>c</sup></b>	<b>19</b>	<b>14 %</b>	<b>96</b>	<b>35 %</b>	<b>21 % (13 %; 29 %)<sup>l</sup></b>
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 %	
<b>Symptomatisk remission<sup>d</sup></b>	<b>29</b>	<b>22 %</b>	<b>126</b>	<b>46 %</b>	<b>25 % (15 %; 34 %)<sup>l</sup></b>
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 %	
<b>Slimhindeheling<sup>e</sup></b>	<b>6</b>	<b>4 %</b>	<b>58</b>	<b>21 %</b>	<b>17 % (11 %; 23 %)<sup>l</sup></b>

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Behandlings- forskel (95 % CI) <sup>a</sup>
	n	%	n	%	
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 %	
<b>Klinisk respons<sup>f</sup></b>	<b>46</b>	<b>34 %</b>	<b>171</b>	<b>62 %</b>	<b>28 % (19 %; 38 %)<sup>l</sup></b>
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 %	
<b>Endepunkter i uge 52</b>					
<b>Klinisk remission<sup>b</sup></b>	<b>9</b>	<b>7 %</b>	<b>88</b>	<b>32 %</b>	<b>25 % (18 %; 32 %)<sup>l</sup></b>
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 %	
<b>Endoskopisk forbedring<sup>c</sup></b>	<b>14</b>	<b>10 %</b>	<b>102</b>	<b>37 %</b>	<b>27 % (19 %; 34 %)<sup>l</sup></b>
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 %	
<b>Symptomatisk remission<sup>d</sup></b>	<b>25</b>	<b>19 %</b>	<b>119</b>	<b>43 %</b>	<b>25 % (16 %; 34 %)<sup>l</sup></b>
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 %	
<b>Slimhindeheling<sup>e</sup></b>	<b>11</b>	<b>8 %</b>	<b>73</b>	<b>27 %</b>	<b>18 % (11 %; 25 %)<sup>l</sup></b>
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 %	
<b>Klinisk respons<sup>f</sup></b>	<b>31</b>	<b>23 %</b>	<b>132</b>	<b>48 %</b>	<b>25 % (16 %; 34 %)<sup>l</sup></b>
Ingen tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	25/93	27 %	103/194	53 %	

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

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

<sup>b</sup> Klinisk remission blev defineret som en afføringsfrekvens-underscore på 0 (eller 1 med et fald på  $\geq 1$  point i forhold til *baseline*), en RB-underscore på 0 og en  $ES \leq 1$  (uden vulnerabilitet).

<sup>c</sup> Endoskopisk forbedring blev defineret som  $ES \leq 1$  (uden vulnerabilitet).

<sup>d</sup> Symptomatisk remission blev defineret som en afføringsfrekvens-underscore på 0 (eller 1 med et fald på  $\geq 1$  point i forhold til *baseline*) og en RB-underscore på 0.



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

<sup>f</sup> Klinisk respons blev defineret som  $\geq 2$ -points og  $\geq 30$  % nedgang i forhold til *baseline* i mMS og en  $\geq 1$ -points nedgang i forhold til *baseline* i RB-underscore eller en absolut RB-subscore  $\leq 1$ .

<sup>g</sup> Vedvarende klinisk remission blev defineret som klinisk remission både i uge 12 og i uge 52.

<sup>h</sup> 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.

<sup>i</sup> 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*.

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

<sup>k</sup> Kortikosteroidfri endoskopisk forbedring blev defineret som  $ES \leq 1$  (uden vulnerabilitet) i mindst de 12 uger umiddelbart op til uge 52.

<sup>l</sup>  $p < 0,001$ .

#### Supplerende analyse af mMS 4

Effektresultaterne hos patienter med mMS på 4 (herunder  $ES \geq 2$  og RB-underscore  $\geq 1$ ) 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  $ES \leq 1$ . 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 %).

#### Abdominalmerter 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 abdominalmerter (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 abdominalmerter (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 placebogruppen 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) <sup>a</sup>
	n	%	n	%	
<b>Klinisk remission<sup>b</sup></b>	<b>17</b>	<b>15 %</b>	<b>55</b>	<b>25 %</b>	<b>10 % (1 %; 18 %)g</b>
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 %	
<b>Endoskopisk forbedring<sup>c</sup></b>	<b>21</b>	<b>19 %</b>	<b>68</b>	<b>31 %</b>	<b>12 % (3 %; 21 %)g</b>
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 %	
<b>Symptomatisk remission<sup>d</sup></b>	<b>33</b>	<b>30 %</b>	<b>104</b>	<b>47 %</b>	<b>17 % (7 %; 28 %)g</b>
Ingen tidligere eksponering	23/74	31 %	73/148	49 %	

for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer					
Tidligere eksponering for biologisk hæmmer/JAK-hæmmer	10/38	26 %	31/74	42 %	
<b>Slimhindeheling<sup>e</sup></b>	<b>10</b>	<b>9 %</b>	<b>36</b>	<b>16 %</b>	<b>7 % (1 %; 14 %)<sup>g</sup></b>
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 %	
<b>Klinisk respons<sup>f</sup></b>	<b>46</b>	<b>41 %</b>	<b>138</b>	<b>62 %</b>	<b>21 % (10 %, 32 %)<sup>h</sup></b>
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 %	

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

<sup>b</sup> Klinisk remission blev defineret som en afføringsfrekvens-underscore på 0 (eller 1 med et fald på  $\geq 1$  point i forhold til *baseline*), en RB-underscore på 0 og en  $ES \leq 1$  (uden vulnerabilitet).

<sup>c</sup> Endoskopisk forbedring blev defineret som  $ES \leq 1$  (uden vulnerabilitet).

<sup>d</sup> Symptomatisk remission blev defineret som en afføringsfrekvens-underscore på 0 (eller 1 med et fald på  $\geq 1$  point i forhold til *baseline*) og en RB-underscore på 0.

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

<sup>f</sup> Klinisk respons blev defineret som  $\geq 2$ -points og  $\geq 30$  % nedgang i forhold til *baseline* i mMS og en  $\geq 1$ -points nedgang i forhold til *baseline* i RB-underscore eller en absolut RB-subscore  $\leq 1$ .

<sup>g</sup>  $p < 0,05$ .

<sup>h</sup>  $p < 0,001$ .

#### Supplerende analyse af mMS 4

Effektresultaterne hos patienter med mMS på 4 (herunder  $ES \geq 2$  og RB-underscore  $\geq 1$ ) 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 forsøgsparticipanter 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 % genfinding 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  $\geq 65$ ). 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  $\geq 40$  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  $\geq 24$  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 højst 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 maternal toksicitet. Misdannelser ses ved de lavest testede doser hos rotter med maternal 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. Plasmaeksponeering (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

#### Tabletkerne

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.

Aluminiumsblistersstrip 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:

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**



## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon, BT63 5UA  
Det Forenede Kongerige

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

### **• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Forud for lanceringen af etrasimod i de enkelte medlemsstater skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale uddannelsesprogrammets indhold og format, herunder

kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle øvrige aspekter af programmet, med den nationale kompetente myndighed.

Hovedformålet med programmet er at øge opmærksomheden på de vigtige identificerede og potentielle risici ved lægemidlet, specifikt vedrørende makulaødem, symptomatisk bradykardi (herunder overledningsforstyrrelser), alvorlige opportunistiske infektioner, maligniteter, embryoføtal toksicitet, alvorlig leverskade og neurologiske hændelser i form af PRES eller krampeanfald.

I hver medlemsstat, hvor etrasimod markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle sundhedspersoner, som forventes at ordinere etrasimod, har adgang til/får udleveret følgende uddannelsespakke:

- Tjekliste til sundhedspersoner
- Vejledning til patienter/omsorgspersoner
- Patientkort om graviditet.

### **Tjekliste til sundhedspersoner**

Tjeklisten til sundhedspersoner skal indeholde følgende centrale budskaber:

#### *Inden første dosis*

- Lister over de undersøgelser og kontroller, der skal foretages forud for initiering af behandling med Velsipity:
- Der skal laves et elektrokardiogram (ekg) hos alle patienter for at undersøge for allerede kendte hjerteanomaler.
- Velsipity må ikke bruges til patienter:
  - som i de seneste 6 måneder har haft myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris, apopleksi, transitorisk cerebral iskæmi, indlæggelseskrævende dekompenseret hjerteinsufficiens eller hjerteinsufficiens af klasse III/IV ifølge New York Heart Association (NYHA).
  - 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.
- Kardiologisk rådgivning skal indhentes hos patienter med symptomatisk bradykardi og andre kendte hjertelidelser med henblik på at fastlægge det overordnede benefit/risk-forhold og den mest hensigtsmæssige monitoreringsstrategi.
- Der skal udvises forsigtighed ved initiering af Velsipity hos patienter, der tager lægemidler, der er kendt for at nedsætte hjertefrekvensen.
- Velsipity bør ikke anvendes hos patienter med en hvilken som helst aktiv infektion eller vaccination med levende svækkede vacciner indenfor de sidste 4 uger.
- Der skal indhentes en nylig komplet blodtælling, herunder lymfocytal.
  - Velsipity bør ikke anvendes til patienter med et absolut lymfocytal  $< 0,2 \times 10^9/l$ .
- Der skal foreligge nylige resultater af transaminase- og bilirubinniveauer.
  - Velsipity må ikke gives til patienter med alvorlig leverinsufficiens.
- Kvinder i den fertile alder skal have en negativ graviditetstest og patienter skal rådgives om risikoen for fosteret. Et graviditetskort skal gives til alle kvindelige patienter i den fertile alder.
- Velsipity må ikke bruges under graviditet eller af kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.
- Det anbefales, at der foretages en øjenundersøgelse af fundus, herunder makula, hos alle patienter.
  - Patienter med makulaødem bør ikke tage Velsipity.

#### *Monitoreringsaktiviteter under og efter behandlingen*

- Hos patienter med en hvilepuls  $< 50$  slag pr. minut, andengrads AV blok [Mobitz type I], eller myokardieinfarkt eller hjertesvigt i anamnesen, anbefales overvågning efter første dosis:
  - 4 timers overvågning for symptomer på symptomatisk bradykardi (herunder svimmelhed) og puls- og blodtryksmåling hver time. Det anbefales at tage et ekg før og ved afslutningen af denne 4-timers periode.

- Yderligere overvågning anbefales til patienter ved afslutningen af de 4 timer, hvis:
  - Hjerterefrekvens er < 45 slag pr. minut
  - Hjerterefrekvens er den laveste værdi målt efter indtagelse af dosis, hvilket tyder på, at det maksimale fald i hjerterefrekvensen muligvis ikke er forekommet endnu
  - Ekg viser tegn på ny forekomst af 2. grads eller højere AV blok
  - QTc-interval er > 500 msek.
- Anbefaling af regelmæssig blodtryksmåling mens patient er i behandling.
- Efter genoptagelse af behandling efter afbrydelse på 7 eller flere på hinanden følgende dage, skal det overvejes at gentage baseline ekg og/eller monitorere patienten afhængig af resultaterne af den første undersøgelse, ændring af patientkarakteristika og varighed af afbrydelse.
- Anbefaling vedrørende periodisk komplet blodtælling under behandlingen.
- Hvis en patient udvikler en alvorlig infektion, skal behandlingen afbrydes.
- Læger bør være opmærksomme på kliniske symptomer eller uforklarlige neurologiske fund, som kan tyde på PML. Hvis PML mistænkes, skal behandling med etrasimod afbrydes, indtil PML er blevet udelukket ved hjælp af passende diagnostisk undersøgelse.
- Antineoplastisk, immunmodulerende eller immunosuppressiv behandling (herunder kortikosteroider) bør gives med forsigtighed, hvis det gives samtidig, på grund af risikoen for additive virkninger på immunsystemet ved sådan behandling.
- Anvendelse af levende svækkede vacciner skal undgås i mindst 2 uger efter seponering af behandlingen med Velsipity.
- Leverenzymers skal kontrolleres efter 1, 3, 6, 9 og 12 måneders behandling og regelmæssigt derefter. Velsipity skal seponeres, hvis signifikant leverskade bekræftes.
- Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception for at undgå graviditet under behandlingen og i mindst 14 dage efter ophør af behandlingen med Velsipity. Graviditetstests skal gentages regelmæssigt. Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun er i behandling med Velsipity, skal behandlingen straks seponeres.
- Patienter med diabetes mellitus, uveitis eller en anden underliggende/samtidig retinal sygdom i anamnesen skal regelmæssigt have foretaget en øjenundersøgelse. Der skal foretages en øjenundersøgelse hos alle patienter, som udvikler synsforstyrrelser
- Patienter skal rådgives om at undgå at blive udsat for sollys uden beskyttelse for at undgå udvikling af hudkræft. Patienter må ikke samtidig få lysbehandling med UVB-stråling eller PUVA-fotokemoterapi.
- Patienter bør rådgives om symptomer på PRES. En komplet fysisk og neurologisk undersøgelse skal udføres, og en MR-scanning overvejes, til patienter, der udvikler uventede neurologiske eller psykiske symptomer eller ethvert symptom, der tyder på en stigning i det intrakranielle tryk, eller accelereret neurologisk funktionsnedsættelse. Behandling med Velsipity skal seponeres ved mistanke om PRES.

### **Vejledning til patienter/omsorgspersoner**

Vejledningen til patienter/omsorgspersoner skal indeholde følgende centrale budskaber:

- Velsipity ikke må bruges til patienter med hjerteanfald, ustabil angina pectoris, slagtilfælde eller mini-slagtilfælde (transitorisk iskæmisk attack) eller hospitalskrævende dekompenseret hjerteinsufficiens, eller NYHA klasse III/IV hjertesvigt i de seneste 6 måneder eller med tidligere eller kendt Mobitz type II andengrads eller tredjegrads atrioventrikulært blok, syg sinus-syndrom, eller sinoatrialt blok, medmindre patienten har en fungerende pacemaker.
- Patienter skal have taget et baseline-ekg før de får første dosis.
- Hos patienter med visse hjertesygdomme, skal første dosis af Velsipity ledsages af 4 timers overvågning af hjerterefrekvensen for symptomer på symptomatisk bradykardi (herunder svimmelhed), inklusive pulsmåling hver time og blodtryksmåling. Der skal tages ekg før og efter de 4 timer hos disse patienter.
- Patienter skal informere lægen, hvis Velsipity-behandlingen afbrydes i 7 eller flere på hinanden følgende dage, da en ny undersøgelse af hjertet muligvis er nødvendig før behandlingen opstartes igen.
- Information om øjeblikkeligt at rapportere symptomer, som tyder på lav puls (f.eks. svimmelhed, vertigo, kvalme eller palpitationer), når behandling med Velsipity opstartes. Der skal udvises

forsigtighed ved samtidig anvendelse af lægemidler, der nedsætter hjertefrekvensen. Patienter skal fortælle det til alle læger, som de konsulterer, at de behandles med Velsipity.

- En beskrivelse af symptomer på infektion, som patienten skal være opmærksom på under og efter behandlingen, så denne kan søge lægehjælp.
- En beskrivelse af symptomer på alvorlig leverskade, som patienten skal være opmærksom på, herunder uforklarlig kvalme, opkastning, abdominalsmerter, udmattelse, madlede eller ikterus og/eller mørkfarvet urin.
- Velsipity må ikke bruges under graviditet eller af kvinder, der kan blive gravide, og som ikke bruger sikker prævention.
  - Kvinder, der kan blive gravide, skal bruge sikker prævention under og i mindst 14 dage efter ophør med behandlingen med Velsipity.
  - Der skal foreligge en negativ graviditetstest for kvinder, der kan blive gravide, før behandling med Velsipity påbegyndes. Patienten skal straks fortælle det til lægen, hvis hun bliver gravid, mens hun tager Velsipity. Graviditetstest skal gentages regelmæssigt.
- En beskrivelse af risikofaktorer samt symptomer på makulaødem og behovet for at søge læge, hvis der udvikles symptomer.
- Oplysning om at give lægen besked, hvis der observeres mistænkelige hudlæsioner og at de skal begrænse den mængde sollys og UV-lys, de udsættes for, ved at bære beskyttende tøj og regelmæssigt bruge solcreme (med høj solbeskyttelsesfaktor).
- En beskrivelse af symptomer på PRES og PML, som patienten skal være opmærksom på, herunder udvikling af kraftig hovedpine, en følelse af at være forvirret eller krampeanfald og synstab.

#### **Patientkort om graviditet**

Patientkortet om graviditet (til kvinder i den fertile alder) skal indeholde følgende centrale budskaber:

- Velsipity er kontraindiceret under graviditeten og hos kvinder, der kan blive gravide, og som ikke anvender sikker kontraception på grund af dets embryotoksiske egenskaber.
- Kvinder i den fertile alder skal have en negativ graviditetstest før behandling initieres, skal anvende sikker kontraception under behandling og i mindst 14 dage efter seponering af behandlingen.
- Graviditetstest skal gentages regelmæssigt.
- Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun er i behandling med Velsipity, skal behandlingen straks seponeres og der skal gennemføres opfølgende undersøgelser.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Velsipity 2 mg filmovertrukne tabletter  
etrasimod

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder etrasimodarginin svarende til 2 mg etrasimod.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder tartrazin.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
98 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Velsipity 2 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**BEHOLDERENS ETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Velsipity 2 mg filmovertrukne tabletter  
etrasimod

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder etrasimodarginin svarende til 2 mg etrasimod.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder tartrazin.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale beholder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Velsipity 2 mg filmovertrukne tabletter  
etrasimod

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Logo for indehaveren af markedsføringstilladelsen

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Velsipity 2 mg filmovertrukne tabletter etrasimod

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Udover denne indlægsseddel giver lægen dig et patientkort, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på. Du skal altid have dette patientkort på dig.

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Velsipity
3. Sådan skal du tage Velsipity
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Velsipity indeholder det aktive stof etrasimod, som tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes sphingosin1-fosfatreceptor-modulatorer.

Velsipity anvendes hos voksne og unge i alderen 16 år og derover til behandling af moderat til svær aktiv colitis ulcerosa. Colitis ulcerosa er en betændelsessygdom i tyktarmen. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler eller ikke kan tage dem, kan du få Velsipity, som kan reducere symptomerne på sygdommen.

Det aktive stof i Velsipity, etrasimod, forhindrer de hvide blodlegemer (lymfocytter) i at vandre fra lymfeknuderne (del af kroppens immunsystem, som indeholder lymfocytter) over i blodet. Disse lymfocytter er medvirkende årsag til den betændelse, som er forbundet med udviklingen af colitis ulcerosa. Ved at reducere antallet af lymfocytter, der cirkulerer i blodet omkring tyktarmen, kan etrasimod hjælpe med at reducere betændelsen i tarmen og de symptomer, som er forbundet med sygdommen.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Velsipity

##### Tag ikke Velsipity

- hvis du er allergisk over for etrasimod eller et af de øvrige indholdsstoffer i Velsipity (angivet i afsnit 6).
- hvis din læge har fortalt dig, at du har et meget svækket immunsystem.

- hvis du har haft et hjerteanfald, ustabil angina pectoris (smerter i brystet, som skyldes dårlig blodforsyning til hjertemusklens, og som opstår i hvile eller uden tydelig årsag), slagtilfælde, mini-slagtilfælde (transitorisk iskæmisk attack) eller visse former for svært hjertesvigt inden for de sidste 6 måneder.
- hvis du har visse typer uregelmæssig eller unormal hjerterytme (arytmi) – lægen vil undersøge dit hjerte, før behandlingen påbegyndes.
- hvis du har en svær aktiv infektion eller aktiv kronisk infektion som fx leverbetændelse (hepatitis) eller tuberkulose.
- hvis du har kræft.
- hvis du har alvorlige leverproblemer.
- hvis du er gravid eller kan blive gravid og ikke bruger sikker prævention.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Velsipity, hvis:

- du har langsom hjerterytme, tager eller for nylig har taget lægemidler, der sænker hjerterytmen (fx betablokkere eller calciumkanalblokkere).
- du nogensinde har haft et slagtilfælde eller andre sygdomme, som vedrører blodkarrene i hjernen.
- du har haft problemer med leveren.
- du har en infektion.
- du har lave niveauer af en bestemt type hvide blodlegemer, der kaldes lymfocytter.
- du for nylig er blevet vaccineret, eller planlægger at blive vaccineret.
- du nogensinde har haft problemer med synet eller andre symptomer på en væskeansamling bag i øjet.
- du har øjenbetændelse.
- du har diabetes (som kan give øjenproblemer).
- du har højt blodtryk.
- du har svær lungesygdom (fx lungefibrose (tiltagende åndenød pga. dannelse af arvæv i lungerne), astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL, som er en lungesygdom med permanent ødelæggelse af lungevævet)).

### Langsom hjerterytme og uregelmæssig hjerterytme

Inden du begynder at tage Velsipity, vil lægen undersøge dit hjerte ved at tage et elektrokardiogram (ekg, som er en test, der måler hjertets elektriske aktivitet). Dette skyldes, at Velsipity kan forårsage midlertidig nedsat hjerterytme og andre hjerterytme-forstyrrelser, når behandlingen påbegyndes. Hvis dette sker, kan du føle dig svimmel eller træt, eller mærke dit hjerte slå, eller dit blodtryk kan falde. Hvis disse virkninger er alvorlige, fortæl det til lægen, da du kan have behov for hurtig behandling. Hvis du starter behandlingen igen efter en pause på 7 på hinanden følgende dage eller mere, vil lægen muligvis kontrollere dit hjerte ved hjælp af ekg.

Hvis du lider af visse hjertesygdomme, vil lægen også overvåge dig i de første 4 timer efter din første dosis. Lægen vil bede dig bliver på hospitalet eller klinikken i 4 timer og vil måle puls og blodtryk hver time, efter at du har taget den første dosis af Velsipity. Du skal have taget et ekg før du tager den første dosis Velsipity og efter den 4 timers overvågningsperiode. Hvis du har meget langsom eller nedsat hjerterytme efter den 4 timers periode, eller hvis dit ekg viser unormale værdier, skal du måske overvåges i en længere periode indtil disse er blevet normale igen.

### Højt blodtryk

Da Velsipity kan få blodtrykket til at stige, vil lægen muligvis kontrollere dit blodtryk med jævne mellemrum.

### Infektioner

Velsipity sænker antallet af hvide blodlegemer i dit blod (især lymfocytallet). Hvide blodlegemer bekæmper infektioner. Mens du tager Velsipity (og i op til ca. 2 uger efter, at du holder op med at tage det), kan du have lettere ved at få infektioner og en eventuel infektion, som du allerede lider af, kan

blive værre. Tal med lægen, hvis du får en infektion. Hvis du tror, at du har en infektion, har feber, føler det, som om du har influenza, har helvedesild, eller har hovedpine ledsaget af nakkestivhed, øget følsomhed for lys, kvalme og/eller er konfus eller får krampeanfald (disse kan være symptomer på meningitis og/eller infektioner forårsaget af svampe eller herpesvirus (encefalitis), skal du straks kontakte lægen, da disse tilstande kan blive alvorlige eller livstruende.

Der er rapporteret tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) med lægemidler, der ligner Velsipity. PML er en sjælden virusinfektion i hjernen, som kan medføre svær funktionsnedsættelse eller dødsfald. Symptomerne på PML omfatter synsforstyrrelser, tiltagende kraftesløshed, klodsethed, hukommelsestab eller forvirring. Hvis du udvikler nogen af disse symptomer, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen vil overveje at udføre yderligere tests for at bedømme tilstanden og stoppe din behandling med Velsipity, hvis PML bekræftes.

### Makulaødem

Velsipity kan forårsage et problem med synet, som kaldes makulaødem (hævelse af makula, som er den midterste del af nethinden bag i øjet). Lægen vil kontrollere dit syn omkring det tidspunkt, hvor du starter behandling med Velsipity og når som helst du bemærker synsændringer under behandlingen. Fortæl lægen om alle synsforstyrrelser. Risikoen for udvikling af makulaødem er højere, hvis du har diabetes, betændelse i øjet i området under det hvide i øjet (uveitis), eller visse andre øjenproblemer. Hvis du har nogle af disse tilstande, vil lægen kontrollere dit syn, omkring det tidspunkt, hvor du begynder at tage Velsipity, og regelmæssigt under behandlingen.

Kontakt straks lægen, hvis du oplever noget af følgende:

- sløret syn eller skygger midt i synsfeltet
- en blind plet midt i synsfeltet
- lysfølsomhed
- usædvanligt farvet (tonet) syn.

### Kræft

Velsipity nedsætter immunsystemet. Dette øger risikoen for at udvikle kræft, især hudkræft. Der er rapporteret om hudkræft i forbindelse med lægemidler, der ligner Velsipity. Kontakt straks lægen, hvis du bemærker nogen hudknuder (fx skinnende perleformede knuder), pletvise eller åbne sår, som ikke heler inden for uger. Symptomer på hudkræft kan omfatte unormal vækst eller ændringer i huden (fx usædvanlige modermærker) med ændring i farve, form eller størrelse over tid. Da der er risiko for at få hudkræft, skal du sørge for at begrænse den mængde sollys og UV-lys, du udsættes for, ved at bære beskyttende tøj og regelmæssigt bruge solcreme (med høj solbeskyttelsesfaktor).

### Posterioirt reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Posterioirt reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) er en tilstand, hvor hjernen hæver op. PRES symptomer omfatter hovedpine, synsforstyrrelser, nedsat opmærksomhed, konfusion og krampeanfald. Hvis du udvikler nogle af disse symptomer, skal du straks søge læge.

### Vaccinationer

Hvis du skal vaccineres, skal du først spørge din læge til råds. Vacciner virker muligvis ikke så godt som de skal, hvis du er i behandling med Velsipity. Du rådes til at sikre dig, at dine vaccinationer er opdaterede, inden du starter behandlingen. Såkaldte levende vacciner kan udløse den infektion, som de skulle forebygge, og de skal derfor gives mindst 4 uger før du påbegynder behandlingen eller mindst 2 uger efter, at du er stoppet med at tage Velsipity.

### Leverfunktionstest

Velsipity kan påvirke leverfunktionen. Fortæl det straks til lægen, hvis du udvikler nogen af følgende symptomer: gulfarvning af huden eller det hvide i dine øjne, unormal mørk urin (brun farve), smerter i højre side af maveregionen, træthed, har mindre appetit end sædvanlig eller uforklarlig kvalme og opkastning.

Før, under og efter behandlingen vil læge tage blodprøver for at kontrollere leverfunktionen.

### Lungeproblemer

Velsipity kan muligvis påvirke lungefunktionen. Patienter med alvorlige lungeproblemer har større risiko for at udvikle disse bivirkninger.

### Andre behandlinger til colitis ulcerosa

Din læge vil sædvanligvis råde dig til at stoppe andre behandlinger med colitis ulcerosa med undtagelse af kortikosteroider (som fx kortison) og mesalazin. Nogle lægemidler til behandling af colitis ulcerosa kan også anvendes til andre sygdomme. Fortæl lægen om alle de andre lægemidler, som du tager. På grund af risikoen for additiv immunsuppressiv virkning, når du skifter fra tidligere behandling, kan infektion forekomme hyppigere i en periode. Du må ikke tage andre immunsuppressive produkter med mindre din læge har bedt dig om det.

### Kvinder i den fertile alder

Hvis Velsipity bruges under graviditet, kan det skade det ufødte barn. Inden du begynder på behandlingen med Velsipity vil lægen forklare dig om risiciene og bede dig om at tage en graviditetstest for at sikre, at du ikke er gravid. Lægen vil give dig et patientkort, som forklarer, hvorfor du ikke må blive gravid, mens du tager Velsipity. Det forklarer også, hvad du skal gøre for at undgå at blive gravid, mens du tager Velsipity. Du skal bruge sikker prævention under behandlingen og i mindst 14 dage efter, at du er stoppet med behandlingen (se ”Graviditet, prævention og amning” i afsnit 2).

Tal med lægen eller apotekspersonalet, inden du tager Velsipity, hvis noget af dette gælder for dig.

### **Børn og unge**

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge under 16 år. Det skyldes, at Velsipity ikke er blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Velsipity**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det skyldes, at Velsipity kan påvirke den måde, som visse andre lægemidler virker på. Desuden kan visse andre lægemidler påvirke den måde, som Velsipity virker på.

Du skal især fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, inden du tager Velsipity, hvis du tager eller for nylig har taget nogen af følgende lægemidler:

- lægemidler til regulering af hjertefrekvensen og blodtrykket (betablokkere og calciumantagonister). Brug af disse lægemidler kan øge virkningen af Velsipity på uregelmæssig hjerteslag.
- lægemidler til regulering af hjerterytmen (antiarytmika) eller hjerteslaget.
- lægemidler, der påvirker immunsystemet. Brug af disse lægemidler sammen med Velsipity kan svække immunsystemet.
- vacciner. Hvis du skal vaccineres, skal du tale med din læge. Du må ikke tage Velsipity i mindst 2 uger før en vaccination. Du må ikke tage Velsipity i mindst 4 uger efter, at du er blevet vaccineret med en levende vaccine.
- fluconazol (behandling mod svampeinfektion) og visse andre lægemidler kan øge niveauerne af Velsipity i blodet, som øger risikoen for bivirkninger med Velsipity. Det frarådes, at du tager disse, hvis du også tager Velsipity og lægen vil fortælle dig mere om dette.
- rifampicin, enzalutamid og visse andre lægemidler kan sænke niveauerne af Velsipity i blodet, hvorved virkningen nedsættes. Det frarådes, at disse lægemidler tages sammen med Velsipity. Lægen vil fortælle dig mere om dette.

Velsipity kan medføre en let stigning i den mængde hormoner, der udskilles fra visse p-piller. Du vil stadig være beskyttet mod graviditet, men risikoen for at få bivirkninger af p-pillerne er større. Hvis du får bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet.



### **Graviditet, prævention og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

#### Graviditet og prævention

Du må ikke bruge Velsipity under graviditet, hvis du forsøger at blive gravid, eller hvis du kan blive gravid og ikke bruger sikker prævention. At tage Velsipity under graviditet medfører en risiko for at skade det ufødte barn. Hvis du er kvinde og kan blive gravid, vil lægen fortælle dig om denne risiko, inden du starter på behandlingen med Velsipity. Lægen vil også bede dig om at tage en graviditetstest for at sikre, at du ikke er gravid. Du skal bruge sikker prævention, mens du tager Velsipity og i mindst 14 dage efter, at du er stoppet med at tage det. Tal med lægen om sikre præventionsmetoder.

Lægen vil give dig et patientkort, som forklarer, hvorfor du ikke må blive gravid, mens du tager Velsipity.

Hvis du bliver gravid, mens du tager Velsipity, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen vil sikkert stoppe behandlingen (se ”Hvis du holder op med at tage Velsipity” i afsnit 3) og du vil få særlige svangreundersøgelser for at kontrollere dit ufødte barns helbred.

#### Amning

Du må ikke amme, mens du tager Velsipity. Det er for at undgå risikoen for, at barnet får bivirkninger, da Velsipity kan gå over i modermælken.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det forventes ikke, at Velsipity påvirker din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du kan muligvis føle dig svimmel efter at have taget Velsipity. Hvis det sker, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **Velsipity indeholder tartrazin (E102)**

Farvestoffet i Velsipity indeholder tartrazin (E102), som kan medføre allergiske reaktioner.

### **Velsipity indeholder natrium**

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

## **3. Sådan skal du tage Velsipity**

Velsipity vil blive opstartet under overvågning af en læge med særligt kendskab til behandling af colitis ulcerosa. Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

#### **Sådan tages det**

- Den anbefalede dosis af Velsipity er en 2 mg tablet én gang dagligt.
- Tag Velsipity sammen med mad i de første 3 dage. Derefter kan du tage Velsipity hver dag med eller uden mad.
- Synk tabletten hel med vand. Du må ikke dele, knuse eller tygge tabletten, inden du synker den, da det vil kunne ændre, hvor meget lægemiddel du får i kroppen.

### **Hvis du har taget for meget Velsipity**

Hvis du har taget for meget Velsipity, skal du straks ringe til lægen eller hospitalet. Tag lægemiddelpakningen og denne indlægsseddel med til lægen eller på hospitalet.

### **Hvis du har glemt at tage Velsipity**

- Hvis du glemmer en dosis Velsipity, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis der er gået en hel dag, før du kommer i tanke om det, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Velsipity**

Du må ikke holde op med at tage Velsipity eller ændre dosis uden først at tale med lægen. Hvis lægen beslutter, at du skal holde en pause i behandlingen, som varer 7 dage i træk eller længere, skal du tage lægemidlet sammen med mad i de første 3 dage, når du genoptager behandlingen med Velsipity. Derefter kan du tage Velsipity med eller uden mad.

Hvis du genoptager Velsipity efter at have været stoppet i 7 dage eller mere, kan virkningen på hjertefrekvensen, som blev set ved den første opstart af behandlingen, komme igen, og du skal muligvis kontrolleres på hospitalet eller klinikken. Du må ikke genoptage behandlingen med Velsipity, hvis du har været stoppet i mere end 7 dage, uden at spørge lægen til råds.

Velsipity bliver i kroppen i op til 14 dage efter, at du holder op med at tage det. Dit antal af hvide blodlegemer (lymfocytter) kan forblive lavt i op til ca. 2 uger, og de bivirkninger, der er beskrevet i denne indlægsseddel, kan stadig forekomme i denne periode (se ”Bivirkninger” i afsnit 4).

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Alvorlige bivirkninger**

Fortæl det straks til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bemærker nogen af de bivirkninger, der er anført nedenfor, som kan blive alvorlige:

#### **Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- langsom puls (bradykardi)
- højt blodtryk (hypertension)
- urinvejsinfektion (infektion i de dele af kroppen, der samler og udskiller urin)
- infektion i de nedre luftveje og lungerne (nedre luftvejsinfektion)

#### **Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- en type af hjerterytmeforstyrrelse (atrioventrikulært blok)
- hævelse af makula, som er den midterste del af nethinden bag i øjet (makulaødem)

### **Andre bivirkninger**

Fortæl det straks til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

#### **Meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- lavt antal lymfocytter, som er en type af hvide blodlegemer (lymfopeni)

#### **Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- højt indhold af kolesterol i blodet (hyperkolesterolæmi)
- hovedpine
- svimmelhed
- forhøjet antal leverenzymer i blodet påvist ved en blodprøve, og som kan være tegn på problemer med leverfunktionen
- lavt antal hvide blodlegemer af typen neutrofilocytter (neutropeni)

- nedsat syn.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen, blisteren og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker skader eller tegn på, at pakningen har været åbnet.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Velsipity indeholder:**

- Aktivt stof: etrasimod. Hver filmovertrukket tablet indeholder etrasimodarginin svarende til 2 mg etrasimod.
- Øvrige indholdsstoffer:

#### 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) og titandioxid (E171)

### **Udseende og pakningsstørrelser**

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

#### Pakningsstørrelser:

- Beholdere med 30 filmovertrukne tabletter
- Blistere med 28 filmovertrukne tabletter
- Blistere med 98 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

## **Fremstillere**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon, BT63 5UA  
Det Forenede Kongerige

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон  
България  
Тел.: +359 2 970 4333  
**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785800

**España**  
Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Denne indlægsseddel blev senest ændret i**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.