

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Velsipity 2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 2 mg Etrasimod.

Versäumte Dosis

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

Behandlungsunterbrechung

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionseinschränkung

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Immunschwäche (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der Klasse III/IV gemäß der New York Heart Association (NYHA) erlitten haben.
- Patienten mit Anamnese oder Vorliegen eines atrioventrikulären (AV) Blocks zweiten Grades Mobitz-Typ II oder dritten Grades, eines Sick-Sinus-Syndroms oder eines sino-atrialen Blocks. Ausgenommen davon sind Patienten mit einem funktionierenden Herzschrittmacher.
- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen wie Hepatitis oder Tuberkulose (siehe Abschnitt 4.4).
- Aktive Malignome.
- Schwere Leberfunktionseinschränkung.
- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bradyarrhythmie und Verzögerungen der atrioventrikulären Überleitung

Beginn der Behandlung mit Etrasimod

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

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

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

Eine vorübergehende Unterbrechung einer Betablocker-Behandlung kann vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod erforderlich sein, abhängig von der Ruheherzfrequenz vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod (siehe auch Abschnitt unten und Abschnitt 4.5).

Wenn eine Unterbrechung für notwendig erachtet wird, kann die Behandlung mit einem Betablocker in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Erreichens der Ausgangsherzfrequenz wieder aufgenommen werden. Eine Betablocker-Therapie kann bei Patienten eingeleitet werden, die Etrasimod in stabiler Dosierung erhalten.

Vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod sollte der Rat eines Kardiologen eingeholt werden, um das Gesamt-Nutzen-Risiko-Verhältnis und die am besten geeignete Überwachungsstrategie bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen zu bestimmen:

- Signifikante QT-Verlängerung (QTcF \geq 450 ms bei Männern, \geq 470 ms bei Frauen).
- Herzrhythmusstörungen, die eine Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder der Klasse III erfordern.
- Instabile ischämische Herzerkrankung, Herzstillstand in der Vorgeschichte, zerebrovaskuläre Erkrankungen (die mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn aufgetreten sind) oder unbehandelte Hypertonie.
- Symptomatische Bradykardie, rezidivierende kardiogene Synkope oder schwere unbehandelte Schlafapnoe in der Vorgeschichte.

Überwachung der ersten Dosis bei Patienten mit bestimmten kardialen Vorerkrankungen

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

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

Eine zusätzliche Überwachung wird empfohlen, wenn nach dem Zeitraum von 4 Stunden folgende Symptome auftreten:

- Herzfrequenz < 45 bpm.

- Als Herzfrequenz wird der niedrigste Wert nach Dosisgabe definiert, da der maximale Rückgang der Herzfrequenz möglicherweise noch nicht eingetreten ist.
- EKG zeigt Hinweise auf einen neu aufgetretenen AV-Block zweiten oder höheren Grades.
- QTc-Intervall ≥ 500 ms.

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

Infektionen

Risiko von Infektionen

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

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

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

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

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

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

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

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

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

Es wurde über PML bei Patienten mit Multipler Sklerose berichtet, die mit Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor-Modulatoren behandelt wurden, und mit einigen Risikofaktoren assoziiert (z. B. immungeschwächte Patienten, Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva). Ärzte sollten auf klinische Symptome oder unerklärliche neurologische Befunde achten, die auf eine PML hindeuten

könnten. Bei Verdacht auf PML sollte die Behandlung mit Etrasimod bis zum Ausschluss einer PML durch geeignete diagnostische Untersuchungen ausgesetzt werden.

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

Vorausgehende und begleitende Behandlung mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder nicht-kortikosteroidalen immunsuppressiven Therapien

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

Antineoplastische, immunmodulierende oder immunsuppressive Therapien (einschließlich Kortikosteroide) sollten wegen des Risikos additiver Wirkungen auf das Immunsystem während einer solchen Therapie mit Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Impfungen

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

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

Leberschädigung

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

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

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

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

Leberwerte besteht, ist bei Patienten mit einer signifikanten Lebererkrankung in der Vorgeschichte Vorsicht geboten.

Erhöhter Blutdruck

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

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Makulaödem

S1P-Rezeptor-Modulatoren, einschließlich Etrasimod, wurden mit einem erhöhten Risiko für Makulaödeme in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Eine augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrunds, einschließlich der Makula, wird bei allen Patienten ungefähr zu Behandlungsbeginn sowie immer dann empfohlen, wenn während der Einnahme von Etrasimod eine Veränderung des Sehvermögens auftritt.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis in der Vorgeschichte oder Grunderkrankung der Netzhaut/bestehender Netzhauterkrankung besteht während der Behandlung mit Etrasimod ein erhöhtes Risiko für ein Makulaödem (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass Patienten mit einer Vorgeschichte von Diabetes mellitus, Uveitis oder einer Netzhauterkrankung ungefähr zu Behandlungsbeginn mit Etrasimod eine augenärztliche Untersuchung durchführen lassen und im Laufe der Behandlung Kontrolluntersuchungen stattfinden.

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

Malignome

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

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

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Bei Patienten, die S1P-Rezeptor-Modulatoren erhalten, wurde über seltene Fälle von PRES berichtet. Wenn mit Etrasimod behandelte Patienten neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen (z. B. kognitive Defizite, Verhaltensänderungen, kortikale Sehstörungen oder andere neurologische kortikale Symptome/Anzeichen), Symptome/Anzeichen, die auf einen Anstieg des intrakraniellen Drucks hindeuten, oder eine beschleunigte neurologische Verschlechterung entwickeln, sollte der Arzt

unverzögert eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung ansetzen und eine MRT-Untersuchung in Betracht ziehen. PRES-Symptome sind in der Regel reversibel, können sich aber zu einem ischämischen Schlaganfall oder einer Hirnblutung entwickeln. Eine Verzögerung bei Diagnose und Therapie kann zu fortdauernden neurologischen Folgeerscheinungen führen. Bei Verdacht auf PRES sollte die Behandlung mit Etrasimod abgesetzt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, CYP2C9-Polymorphismus

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

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

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

Auswirkungen auf die Atemwege

Bei mit S1P-Rezeptor-Modulatoren (einschließlich Etrasimod) behandelten Patienten wurden reduzierte Werte der Einsekundenkapazität (FEV₁) und der forcierten Vitalkapazität (FVC) beobachtet. Etrasimod sollte bei Patienten mit schweren Atemwegserkrankungen (z. B. Lungenfibrose, Asthma und chronisch obstruktive Lungenerkrankung) mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Tartrazin

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

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Wirkung von Induktoren von CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4 auf Etrasimod

Die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit Rifampicin (starker CYP3A4-, mäßiger CYP2C8- und CYP2C9-Induktor) verringerte die Exposition (AUC) gegenüber Etrasimod um 49 %. Die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit einem therapeutischen Wirkstoff oder einer Kombination von Wirkstoffen, die mäßige bis starke Induktoren von zwei oder mehr der folgenden

CYP-Enzyme (CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4) sind (z. B. Rifampicin, Enzalutamid), verringert die Exposition gegenüber Etrasimod und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen des CYP2C9-Polymorphismus

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

Betablocker und Kalziumkanalblocker

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

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

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

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

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

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

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

Antineoplastische, immunmodulierende oder nicht-kortikosteroidale immunsuppressive Therapien

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

Impfungen

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

Orale Kontrazeptiva

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines oralen Kontrazeptivums mit 30 µg Ethinylestradiol und 150 µg Levonorgestrel beobachtet, wenn

es zusammen mit Etrasimod verabreicht wurde. Die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit einem oralen Kontrazeptivum, das Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthält, erhöht die AUC-Werte von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um etwa 24 % bzw. 32 %.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Velsipity ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Daher muss vor Beginn der Behandlung bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und es sollte eine Beratung über das ernstzunehmende Risiko für den Fötus erfolgen. Da es einige Zeit dauert, bis Etrasimod nach Absetzen der Behandlung aus dem Körper ausgeschieden ist, kann das potenzielle Risiko für den Fötus fortbestehen und Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Etrasimod und für mindestens 14 Tage nach Absetzen der Behandlung wirksam verhüten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Tabelle 1: Nebenwirkungen

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

^a Harnwegsinfektion umfasst Harnwegsinfektion und Zystitis.

^b Infektion der unteren Atemwege umfasst Bronchitis und Pneumonie.

^c Lymphopenie umfasst Lymphopenie, verringerte Lymphozytenzahl und verringerten Lymphozytenprozentsatz.

^d Hypercholesterinämie umfasst Hypercholesterinämie und erhöhten Cholesterinspiegel im Blut.

^e Bradykardie umfasst Bradykardie und Sinusbradykardie. Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten.

^f Atrioventrikulärer Block umfasst ersten oder zweiten Grad (Mobitz-Typ I). Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bradyarrhythmie

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

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

Infektionen

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

Verringerung der Lymphozytenzahl und Neutrophilenzahl im Blut

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

Erhöhte Leberenzyme

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

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

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

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

Erhöhter Blutdruck

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

Makulaödem

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AE05

Wirkmechanismus

Etrasimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor-Modulator, der an die S1P-Rezeptoren 1, 4 und 5 (S1P_{1,4,5}) bindet. Etrasimod ist ferner ein ausgewogener G-Protein- und Beta-Arrestin-Agonist an S1P₁. Etrasimod hat minimale Aktivität an S1P₃ und keine Aktivität an S1P₂. Etrasimod blockiert partiell und reversibel die Austrittsfähigkeit der Lymphozyten aus den lymphatischen Organen und senkt so die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut und damit die Zahl der aktivierten Lymphozyten im Gewebe.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Herzfrequenz und Herzrhythmus

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

Eine Verlängerung des PR-Intervalls > 200 ms wurde mittels EKG bei 5,1 % der Patienten und Verlängerungen höheren Grades (> 230 ms) bei 1,8 % der Patienten erfasst.

Verringerung der Lymphozytenzahl und Neutrophilenzahl im Blut

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

Die teilnehmenden Patienten wiesen einen modifizierten Mayo-Score (mMS) von 4 bis 9 auf mit einem endoskopischen Subscore (ES) ≥ 2 und einem Rektalblutungs-Subscore (RB) ≥ 1 . Die primäre Auswertung basierte auf der Population mit einem mMS von 5 bis 9. Das Durchschnittsalter der in die beiden Studien aufgenommenen Patienten lag bei 40 Jahren, wobei 3 (0,4 %) Patienten jünger als 18 Jahre und 45 (6 %) Patienten 65 Jahre oder älter waren; 57 % waren männlich, 82 % waren weiß und 13 % asiatisch.

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

ELEVATE UC 52

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

Zu Studienbeginn hatten die teilnehmenden Patienten einen mittleren mMS-Wert von 7 und 8 % der teilnehmenden Patienten wiesen eine isolierte Proktitis auf. Insgesamt 30 % der Patienten waren zuvor mit Biologika/JAK-Inhibitoren behandelt worden, insgesamt 14 % der Patienten

waren mit mehr als einem Biologikum/JAK-Inhibitor behandelt worden und 11 % der Patienten hatten zuvor Antikörper gegen Integrin erhalten. Zu Beginn der Studie erhielten 77 % der Patienten orale Aminosalicylate und 31 % der Patienten orale Kortikosteroide.

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

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

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

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

	Placebo n = 135		Etrasimod 2 mg n = 274		Behandlungs- unterschied (95%-KI) ^a
	n	%	n	%	
Endpunkte Woche 12					
Klinische Remission^b	10	7 %	74	27 %	20 % (13 %, 27 %)¹
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	9/93	10 %	60/194	31 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	1/42	2 %	14/80	18 %	
Endoskopische Verbesserung^c	19	14 %	96	35 %	21 % (13 %, 29 %)¹
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	17/93	18 %	76/194	39 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	2/42	5 %	20/80	25 %	
Symptomatische Remission^d	29	22 %	126	46 %	25 % (15 %, 34 %)¹
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	22/93	24 %	101/194	52 %	

	Placebo n = 135		Etrasimod 2 mg n = 274		Behandlungs- unterschied (95%-KI) ^a
	n	%	n	%	
Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	7/42	17 %	25/80	31 %	
Mukosaheilung^e	6	4 %	58	21 %	17 % (11 %, 23 %)¹
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	6/93	7 %	47/194	24 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	0/42	0 %	11/80	14 %	
Klinisches Ansprechen^f	46	34 %	171	62 %	28 % (19 %, 38 %)¹
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	35/93	38 %	132/194	68 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	11/42	26 %	39/80	49 %	
Endpunkte Woche 52					
Klinische Remission^b	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %, 32 %)¹
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	7/93	8 %	71/194	37 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	2/42	5 %	17/80	21 %	
Endoskopische Verbesserung^c	14	10 %	102	37 %	27 % (19 %, 34 %)¹
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	12/93	13 %	78/194	40 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	2/42	5 %	24/80	30 %	
Symptomatische Remission^d	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %, 34 %)¹
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	19/93	20 %	97/194	50 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	6/42	14 %	22/80	28 %	
Mukosaheilung^e	11	8 %	73	27 %	18 % (11 %, 25 %)¹
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	10/93	11 %	55/194	28 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	1/42	2 %	18/80	23 %	

	Placebo n = 135		Etrasimod 2 mg n = 274		Behandlungs- unterschied (95%-KI) ^a
	n	%	n	%	
Klinisches Ansprechen^f	31	23 %	132	48 %	25 % (16 %, 34 %)^l
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	25/93	27 %	103/194	53 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	6/42	14 %	29/80	36 %	
Anhaltende klinische Remission^g	3	2 %	49	18 %	16 % (11 %, 21 %)^k
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	2/93	2 %	41/194	21 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	1/42	2 %	8/80	10 %	
Kortikosteroidfreie klinische Remission^h	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %, 32 %)^l
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	7/93	8 %	71/194	37 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	2/42	5 %	17/80	21 %	
Kortikosteroidfreie klinische Remission bei Patienten, die zu Studienbeginn mit Kortikosteroiden behandelt wurdenⁱ	3/40	8 %	27/87	31 %	23 % (10 %, 36 %)^l
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	2/26	8 %	22/59	37 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	1/14	7 %	5/28	18 %	
Kortikosteroidfreie symptomatische Remission^j	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %, 34 %)^l
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	19/93	20 %	97/194	50 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	6/42	14 %	22/80	28 %	
Kortikosteroidfreie endoskopische Verbesserung^k	14	10 %	101	37 %	26 % (19 %, 34 %)^l
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	12/93	13 %	78/194	40 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/ JAK-Inhibitoren	2/42	5 %	23/80	29 %	

^a Behandlungsunterschied (bereinigt um die Stratifizierungsfaktoren vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren, Kortikosteroidanwendung zu Studienbeginn und mMS-Gruppe zu Studienbeginn).

^b Klinische Remission war definiert als SF-Subscore von 0 (oder 1 bei einem Rückgang von ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert), RB-Subscore von 0 und $ES \leq 1$ (außer Blutung bei Berührung, sog. „Kontaktvulnerabilität“).

^c Endoskopische Verbesserung war definiert als $ES \leq 1$ (außer Blutung bei Berührung, sog. „Kontaktvulnerabilität“).

^d Symptomatische Remission war definiert als SF-Subscore von 0 (oder 1 bei einem Rückgang von ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert) und RB-Subscore von 0.

^e Mukosaheilung war definiert als $ES \leq 1$ (außer Blutung bei Berührung, sog. „Kontaktvulnerabilität“) mit histologischer Remission (Geboes-Index-Score $< 2,0$, d. h. keine Neutrophilen in den Epithelkrypten oder der Lamina propria, keine Zunahme der Eosinophilen und keine Zerstörung der Krypten, Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe).

^f Klinisches Ansprechen war definiert als ein Rückgang des mMS um ≥ 2 Punkte und ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert und ein Rückgang des RB-Subscore um ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert oder ein absoluter RB-Subscore ≤ 1 .

^g Eine anhaltende klinische Remission war definiert als klinische Remission sowohl in Woche 12 als auch in Woche 52.

^h Eine kortikosteroidfreie klinische Remission war definiert als klinische Remission in Woche 52 ohne Kortikosteroide für mindestens 12 Wochen unmittelbar vor Woche 52.

ⁱ Eine kortikosteroidfreie klinische Remission bei Patienten, die zu Beginn der Studie mit Kortikosteroiden behandelt wurden, war definiert als klinische Remission in Woche 52 ohne Kortikosteroide für mindestens 12 Wochen unmittelbar vor Woche 52.

^j Eine kortikosteroidfreie symptomatische Remission war definiert als SF-Subscore von 0 (oder 1 bei einem Rückgang von ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert) und RB-Subscore von 0 für mindestens 12 Wochen unmittelbar vor Woche 52.

^k Eine kortikosteroidfreie endoskopische Verbesserung war definiert als $ES \leq 1$ (außer Blutung bei Berührung, sog. „Kontaktvulnerabilität“) für mindestens 12 Wochen unmittelbar vor Woche 52.

^l $p < 0,001$.

Ergänzende Analyse des mMS 4

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

Isolierte Proktitis

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

Frühzeitiges Einsetzen der symptomatischen Verbesserung

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

Endoskopische und histologische Beurteilung

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

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

Schmerzen im Unterbauch und Stuhldrang

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

Fragebogen zu entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ)

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

ELEVATE UC 12

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

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

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

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

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

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

Endpunkte	Placebo n = 112		Etrasimod 2 mg n = 222		Behandlungs- unterschied (95%-KI) ^a
	n	%	n	%	
Klinische Remission^b	17	15 %	55	25 %	10 % (1 %, 18 %) ^g
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren	12/74	16 %	41/148	28 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren	5/38	13 %	14/74	19 %	
Endoskopische Verbesserung^c	21	19 %	68	31 %	12 % (3 %, 21 %) ^g

Keine vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren	14/74	19 %	51/148	35 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren	7/38	18 %	17/74	23 %	
Symptomatische Remission^d	33	30 %	104	47 %	17 % (7 %, 28 %)g
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren	23/74	31 %	73/148	49 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren	10/38	26 %	31/74	42 %	
Mukosaheilung^e	10	9 %	36	16 %	7 % (1 %, 14 %)g
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren	8/74	11 %	28/148	19 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren	2/38	5 %	8/74	11 %	
Klinisches Ansprechen^f	46	41 %	138	62 %	21 % (10 %, 32 %)h
Keine vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren	32/74	43 %	97/148	66 %	
Vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren	14/38	37 %	41/74	55 %	

^a Behandlungsunterschied (bereinigt um die Stratifizierungsfaktoren vorherige Behandlung mit Biologika/JAK-Inhibitoren, Kortikosteroidanwendung zu Studienbeginn und mMS-Gruppe zu Studienbeginn).

^b Klinische Remission war definiert als SF-Subscore von 0 (oder 1 bei einem Rückgang von ≥ 1 -Punkt gegenüber dem Ausgangswert), RB-Subscore von 0 und $ES \leq 1$ (außer Blutung bei Berührung, sog. „Kontaktvulnerabilität“).

^c Endoskopische Verbesserung war definiert als $ES \leq 1$ (außer Blutung bei Berührung, sog. „Kontaktvulnerabilität“).

^d Symptomatische Remission war definiert als SF-Subscore von 0 (oder 1 bei einem Rückgang von ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert) und RB-Subscore von 0.

^e Mukosaheilung war definiert als $ES \leq 1$ (außer Blutung bei Berührung, sog. „Kontaktvulnerabilität“) mit histologischer Remission (Geboes-Index-Score $< 2,0$, d. h. keine Neutrophilen in den Epithelkrypten oder der Lamina propria, keine Zunahme der Eosinophilen und keine Zerstörung der Krypten, Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe).

^f Klinisches Ansprechen war definiert als ein Rückgang des mMS um ≥ 2 Punkte und ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert und ein Rückgang des RB-Subscore um ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert oder ein absoluter RB-Subscore ≤ 1 .

^g $p < 0,05$.

^h $p < 0,001$.

Ergänzende Analyse des mMS 4

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

Isolierte Proktitis

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

Frühzeitiges Einsetzen der symptomatischen Verbesserung

In Woche 4 erreichte im Vergleich zu Placebo ein größerer Anteil der mit Etrasimod behandelten Patienten eine symptomatische Remission (28 % gegenüber 16 %) und eine vollständige

symptomatische Remission (12 % gegenüber 4 %), definiert als ein SF-Subscore von 0 und ein RB-Subscore von 0.

Endoskopische und histologische Beurteilung

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

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

Schmerzen im Unterbauch und Stuhldrang

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

Fragebogen zu entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ)

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

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

Wirkung von Nahrung

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

Verteilung

Etrasimod verteilt sich in den Körpergeweben mit einem mittleren oralen Verteilungsvolumen (V_z/F) von 66 l. Etrasimod ist stark an menschliche Plasmaproteine gebunden (97,9 %), hauptsächlich an Albumin, und verteilt sich hauptsächlich in der Plasmafraktion des Vollbluts mit einem Blut-Plasma-Verhältnis von 0,7.

Biotransformation

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

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

Elimination

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

Ausscheidung

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

Wirkung von Etrasimod auf andere Arzneimittel

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

Pharmakokinetik bei bestimmten Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Körpergewicht

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

Geschlecht, ethnische Herkunft/Zugehörigkeit

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

Kinder und Jugendliche

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Fertilität und Reproduktionstoxizität

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

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

Nach täglicher oraler Gabe von Etrasimod während der Trächtigkeit und Laktation an Ratten wurden bei F1-Jungtieren ein geringeres durchschnittliches Gewicht, eine geringere Lebensfähigkeit der Jungtiere sowie eine verminderte Fruchtbarkeit und Reproduktionsleistung (Abnahme der Implantationen und erhöhter Präimplantationsverlust) beobachtet. Die Plasmaexposition (AUC) bei Muttertieren bei der niedrigsten getesteten Dosis entsprach (1,1-fach) derjenigen beim Menschen bei der RHD. Etrasimod wurde im Plasma von F1-Jungtieren nachgewiesen, was auf eine Exposition durch die Milch des säugenden Muttertieres hinweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
Vereintes Königreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen von Etrasimod in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, abstimmen.

Hauptziel des Schulungsprogramms ist es, das Bewusstsein für die wichtigen erkannten und möglichen Risiken des Arzneimittels zu schärfen, insbesondere im Hinblick auf Makulaödem, symptomatische Bradykardie (einschließlich Erregungsleitungsstörungen), schwerwiegende opportunistische Infektionen, Malignome, embryofötale Toxizität, schwere Leberschädigung und neurologische Ereignisse wie PRES oder Krampfanfälle.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Etrasimod in Verkehr gebracht wird, allen medizinischen Fachkräften, die Etrasimod voraussichtlich verordnen, das folgende Schulungsmaterial zugänglich gemacht bzw. zur Verfügung gestellt wird:

- Checkliste für medizinisches Fachpersonal
- Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen
- Schwangerschaftsspezifischer Patientenpass.

Checkliste für medizinisches Fachpersonal

Die Checkliste für medizinisches Fachpersonal muss folgende Kernaussagen enthalten:

Vor der ersten Dosis

Listen von Tests und Kontrollen, die vor Beginn der Behandlung mit Velsipity durchzuführen sind:

- Bei allen Patienten sollte ein Elektrokardiogramm (EKG) geschrieben werden, um vorbestehende kardiale Anomalien festzustellen.
- Velsipity sollte nicht bei Patienten angewendet werden,
 - die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der Klasse III/IV gemäß der New York Heart Association (NYHA) erlitten haben.
 - mit einem atrioventrikulären (AV) Block zweiten oder dritten Grades vom Mobitz-Typ II, einem Sick-Sinus-Syndrom oder einem sino-atrialen Block in der Anamnese.
Ausgenommen davon sind Patienten mit einem funktionierenden Herzschrittmacher.
- Der Rat eines Kardiologen sollte bei Patienten mit symptomatischer Bradykardie und anderen kardialen Vorerkrankungen vor Beginn der Behandlung eingeholt werden, um das allgemeine Nutzen-Risiko-Profil und die am besten geeignete Überwachungsstrategie zu bestimmen.
- Es ist Vorsicht geboten bei Einleitung der Behandlung mit Velsipity bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, welche für die Senkung der Herzfrequenz bekannt sind.
- Velsipity sollte bei Patienten mit einer aktiven Infektion oder einer Impfung mit Lebendimpfstoff in den letzten 4 Wochen nicht angewendet werden.
- Es sollte ein aktuelles großes Blutbild einschließlich Lymphozytenzahl erstellt werden.
 - Velsipity sollte nicht bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl $< 0,2 \times 10^9/l$ angewendet werden.
- Aktuelle Transaminasen- und Bilirubinwerte sollten vorliegen.
 - Velsipity darf nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest haben und müssen über die Risiken für den Fötus aufgeklärt werden. Ein schwangerschaftsspezifischer Patientenpass muss allen gebärfähigen weiblichen Patienten zur Verfügung gestellt werden.
- Velsipity darf nicht in der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, angewendet werden.

- Eine augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrunds, einschließlich der Makula, wird bei allen Patienten empfohlen.
 - Patienten mit einem Makulaödem sollten Velsipity nicht anwenden.

Überwachungsaktivitäten während und nach der Behandlung

- Für Patienten mit einer Ruhfrequenz des Herzens < 50 bpm, AV-Block zweiten Grades (Mobitz-Typ II) oder einer Anamnese mit Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz wird eine Überwachung nach der ersten Dosis empfohlen:
 - 4-stündige Überwachung der Anzeichen und Symptome für symptomatische Bradykardie (einschließlich Schwindel) und stündliche Überwachung von Puls und Blutdruck. Es wird die Erstellung eines EKG sowohl vor und als auch am Ende dieser 4 Stunden empfohlen.
- Eine zusätzliche Überwachung wird bei Patienten empfohlen, wenn am Ende des 4-Stunden-Zeitraums:
 - die Herzfrequenz bei < 45 bpm liegt.
 - die Herzfrequenz den niedrigsten Wert nach der Einnahme hat, was darauf hindeutet, dass der maximale Abfall der Herzfrequenz möglicherweise noch nicht erreicht ist.
 - das EKG Hinweise auf einen neu einsetzenden AV-Block zweiten oder höheren Grades zeigt.
 - das QTc-Intervall bei ≥ 500 ms liegt.
- Es wird empfohlen, während der Anwendung regelmäßig den Blutdruck zu messen.
- Bei Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Unterbrechung von 7 oder mehr aufeinanderfolgenden Tagen kann in Abhängigkeit von den Ergebnissen der ersten Untersuchung, veränderten Patientenmerkmalen und der Dauer der Unterbrechung eine Wiederholung des EKGs vor der Behandlung und/oder der Überwachung erwogen werden.
- Es wird empfohlen, das große Blutbild während der Behandlung in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.
- Behandlungsunterbrechung, wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt.
- Ärzte sollten auf klinische Symptome oder unerklärliche neurologische Befunde achten, die auf eine PML hindeuten könnten. Bei Verdacht auf PML sollte die Behandlung mit Etrasimod bis zum Ausschluss einer PML durch geeignete diagnostische Untersuchungen ausgesetzt werden.
- Antineoplastische, immunmodulierende oder immunsuppressive Therapien (einschließlich Kortikosteroide) sollten wegen des Risikos additiver Wirkungen auf das Immunsystem während einer solchen Therapie mit Vorsicht verabreicht werden.
- Die Anwendung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollte mindestens 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit Velsipity vermieden werden.
- Die Leberenzyme sollten während der Therapie in Monat 1, 3, 6, 9 und 12 sowie anschließend in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Velsipity sollte bei Bestätigung einer signifikanten Leberschädigung abgesetzt werden.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung und für mindestens 14 Tage nach Absetzen von Velsipity zu vermeiden. Schwangerschaftstests sollten regelmäßig durchgeführt werden. Wird eine Patientin während der Behandlung schwanger, muss Velsipity sofort abgesetzt werden.
- Patienten mit einer Vorgeschichte von Diabetes mellitus, Uveitis oder einer zugrunde liegenden/mitbestehenden Netzhauterkrankung sollten regelmäßig eine augenärztliche Untersuchung durchführen lassen. Eine augenärztliche Untersuchung sollte bei Patienten durchgeführt werden, wenn eine Veränderung des Sehvermögens auftritt.
- Patienten sollten vor ungeschützter Sonneneinstrahlung gewarnt werden, um die Entstehung von Hautmalignomen zu verhindern. Diese Patienten sollten keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.
- Patienten sollten über die Symptome von PRES aufgeklärt werden. Bei Patienten, die unerwartete neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen oder Symptome aufweisen, die auf einen Anstieg des Hirndrucks oder eine beschleunigte neurologische Verschlechterung hindeuten, sollte eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung durchgeführt und eine MRT in Betracht gezogen werden. Bei Verdacht auf PRES sollte Velsipity abgesetzt werden.

Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen

Der Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen muss folgende Kernaussagen enthalten:

- Velsipity darf nicht angewendet werden bei Patienten bei denen ein Herzinfarkt, eine Angina pectoris, ein Schlaganfall, eine TIA oder eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit Hospitalisierung oder NYHA Klasse III/IV Herzinsuffizienz in den vergangenen 6 Monaten aufgetreten sind oder eine Vorgeschichte mit einem atrioventrikulären (AV) Block zweiten Grades Mobitz-Typ II oder dritten Grades, einem Sick-Sinus-Syndrom oder einem sino-atrialen Block besteht. Ausgenommen davon sind Patienten mit einem funktionierenden Herzschrittmacher.
- Patienten sollten vor Erhalt der ersten Dosis ein EKG erstellen lassen.
- Bei Patienten mit bestimmten Herzerkrankungen sollte die Herzfrequenz für 4 Stunden nach der ersten Velsipity-Dosis nach Anzeichen und Symptomen von symptomatischer Bradykardie (einschließlich Schwindelgefühl) überwacht werden, sowie stündlicher Überprüfung von Puls und Blutdruck. Vor und nach den 4 Stunden sollen in diesen Patienten auch EKG-Messungen durchgeführt werden.
- Patienten sollten ihren Verschreiber über eine Unterbrechung der Velsipity-Behandlung für 7 oder mehr aufeinanderfolgende Tage informieren, da eine erneute Untersuchung des Herzens erforderlich sein kann, bevor die Behandlung wieder aufgenommen wird.
- Informationen darüber, dass Symptome für eine niedrige Herzfrequenz (wie Benommenheit, Schwindel, Nausea, Palpitationen) bei Einnahmebeginn sofort gemeldet werden müssen. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, welche die Herzfrequenz senken. Patienten sollten alle behandelnden Ärzte über die Einnahme von Velsipity informieren.
- Beschreibung von Anzeichen/Symptomen von Infektionen während oder nach der Behandlung, die der Patient kennen muss, sodass er sich an seinen Arzt wenden kann.
- Beschreibung der Anzeichen/Symptome einer schwerwiegenden Leberschädigung, auf die der Patient achten muss, einschließlich unerklärlicher Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fatigue, Anorexie oder Gelbsucht und/oder dunkler Urin.
- Velsipity darf bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, nicht angewendet werden.
 - Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 14 Tage nach Absetzen der Behandlung mit Velsipity eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.
 - Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Behandlung mit Velsipity einen negativen Schwangerschaftstest haben. Patientinnen sollten ihren Arzt sofort informieren, wenn sie während der Einnahme von Velsipity schwanger werden. Schwangerschaftstests sollten regelmäßig wiederholt werden.
- Beschreibung der Risikofaktoren und Anzeichen/Symptome eines Makulaödems sowie der Notwendigkeit, bei Auftreten von Symptomen einen Arzt aufzusuchen.
- Hinweis, dass der Arzt zu benachrichtigen ist, wenn verdächtige Hautläsionen festgestellt werden und dass die Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Licht (ultraviolettes Licht) durch Tragen schützender Kleidung und regelmäßiges Auftragen von Sonnenschutzmittel (mit hohem Lichtschutzfaktor) einzuschränken ist.
- Beschreibung der Anzeichen/Symptome von PRES und PML, auf die der Patient achten muss, z. B. starke Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle oder Sehverlust.

Schwangerschaftsspezifischer Patientenpass

Der schwangerschaftsspezifische Patientenpass (für Frauen im gebärfähigen Alter) muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Velsipity darf bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, aufgrund des embryotoxischen Potentials nicht angewendet werden.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest haben und während der Einnahme von Velsipity und bis 14 Tage nach Absetzen der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.
- Schwangerschaftstests sollten regelmäßig wiederholt werden.
- Wird eine Frau während der Behandlung schwanger, muss Velsipity sofort abgesetzt werden. Es sollten Nachuntersuchungen durchgeführt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Velsipity 2 mg Filmtabletten
Etrasimod

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Tartrazin.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten

28 Filmtabletten

98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Velsipity 2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Velsipity 2 mg Filmtabletten
Etrasimod

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Tartrazin.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Velsipity 2 mg Filmtabletten
Etrasimod

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MAH-Logo

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Velsipity 2 mg Filmtabletten Etrasimod

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Zusätzlich zu dieser Packungsbeilage erhalten Sie von Ihrem Arzt einen Patientenpass mit wichtigen Sicherheitsinformationen, die Sie kennen müssen. Führen Sie diesen Patientenpass bitte stets bei sich.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Velsipity und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Velsipity beachten?
3. Wie ist Velsipity einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Velsipity aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Velsipity und wofür wird es angewendet?

Velsipity enthält den Wirkstoff Etrasimod, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren bezeichnet werden.

Velsipity wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU) angewendet. Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms. Wenn Sie an Colitis ulcerosa leiden, erhalten Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht gut genug ansprechen oder sie nicht einnehmen können, erhalten Sie möglicherweise Velsipity, um die Anzeichen und Symptome der Krankheit zu lindern.

Velsipity enthält den Wirkstoff Etrasimod, der verhindert, dass Lymphozyten (eine Art weißer Blutkörperchen) aus den Lymphknoten (Teil des körpereigenen Immunsystems, der Lymphozyten enthält) ins Blut wandern. Diese Lymphozyten sind an der Entzündung beteiligt, die mit der Entwicklung der Colitis ulcerosa in Verbindung gebracht wird. Durch die Verringerung der Anzahl der Lymphozyten, die im Blut um den Dickdarm herum zirkulieren, hilft Etrasimod bei der Verringerung der Darmentzündung und der mit der Krankheit verbundenen Symptome.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Velsipity beachten?

Velsipity darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Etrasimod oder einen der in Abschnitt 6 aufgeführten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie ein stark geschwächtes Immunsystem haben,
- wenn Sie in den letzten 6 Monaten einen Herzinfarkt, eine instabile Angina pectoris (Schmerzen im Brustkorb durch Unterbrechungen der Blutversorgung des Herzens, die in Ruhe oder ohne offensichtlichen Auslöser auftreten können), einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke (TIA, auch als Mini-Schlaganfall bezeichnet) oder bestimmte Arten einer schweren Herzschwäche hatten,
- wenn Sie bestimmte Arten von Herzrhythmusstörungen (unregelmäßiger oder abnormer Herzschlag) haben – Ihr Arzt wird Ihr Herz vor Beginn der Behandlung untersuchen,
- wenn Sie eine schwere aktive Infektion, eine aktive chronische Infektion wie Hepatitis (Leberentzündung) oder Tuberkulose haben,
- wenn Sie an Krebs leiden,
- wenn Sie schwerwiegende Leberprobleme haben,
- wenn Sie schwanger oder eine Frau im gebärfähigen Alter sind, die keine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwendet.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie vor und während der Behandlung mit Velsipity mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie

- einen langsamen Herzschlag haben oder Arzneimittel einnehmen oder vor kurzem eingenommen haben, die Ihren Herzschlag verlangsamen (z. B. Betablocker oder Kalziumkanalblocker),
- schon einmal einen Schlaganfall oder eine andere Erkrankung der Blutgefäße des Gehirns hatten,
- Leberprobleme haben,
- eine Infektion haben,
- eine erniedrigte Zahl von Lymphozyten (eine Art weißer Blutkörperchen) haben,
- kürzlich eine Impfung erhalten haben oder eine solche planen,
- schon einmal Sehstörungen oder andere Symptome von Flüssigkeitsansammlungen im hinteren Teil des Auges hatten,
- eine Entzündung des Auges haben,
- an Diabetes leiden (was zu Problemen mit den Augen führen kann),
- hohen Blutdruck haben,
- eine schwere Lungenerkrankung, z. B. eine Lungenfibrose (Lungenschädigung mit Vernarbung und Verdickung von Gewebe), Asthma oder eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (eine Art von Lungenerkrankung, die durch eine dauerhafte Schädigung des Lungengewebes gekennzeichnet ist) haben.

Langsamer Herzschlag und unregelmäßiger Herzrhythmus

Bevor Sie mit der Einnahme von Velsipity beginnen, wird Ihr Arzt Ihr Herz mithilfe eines Elektrokardiogramms (EKG; dient zur Untersuchung der elektrischen Herzaktivität) untersuchen. Dies ist erforderlich, da Velsipity zu Beginn der Behandlung eine vorübergehende Verlangsamung des Herzschlags und andere Herzrhythmusstörungen verursachen kann. In einem solchen Fall können Sie sich schwindlig oder müde fühlen, Ihren Herzschlag bewusst wahrnehmen oder Ihr Blutdruck kann abfallen. Wenn diese Wirkungen schwerwiegend sind, informieren Sie Ihren Arzt, da Sie möglicherweise sofort behandelt werden müssen. Wenn Sie die Behandlung wieder aufnehmen, nachdem Sie sie 7 oder mehr Tage in Folge unterbrochen haben, kann Ihr Arzt Ihr Herz erneut mit einem EKG untersuchen.

Wenn Sie an bestimmten Herzerkrankungen leiden, wird Ihr Arzt Sie auch mindestens in den ersten 4 Stunden nach der ersten Einnahme überwachen. Ihr Arzt wird Sie bitten, 4 Stunden lang im Krankenhaus oder in der Klinik zu bleiben, und wird jede Stunde nach der Einnahme der ersten Dosis Velsipity Ihren Puls und Ihren Blutdruck messen. Vor der ersten Dosis Velsipity und nach dem 4-stündigen Überwachungszeitraum sollte ein EKG bei Ihnen durchgeführt werden. Wenn Sie nach dem

4-Stunden-Zeitraum einen sehr langsamen oder abfallenden Herzschlag haben oder Ihr EKG Auffälligkeiten zeigt, müssen Sie möglicherweise länger überwacht werden, bis sich die Veränderungen zurückgebildet haben.

Hoher Blutdruck

Da Velsipity Ihren Blutdruck erhöhen kann, möchte möglicherweise Ihr Arzt Ihren Blutdruck regelmäßig kontrollieren.

Infektionen

Velsipity verringert die Konzentration weißer Blutkörperchen in Ihrem Blut (insbesondere die Lymphozytenzahl). Weiße Blutkörperchen bekämpfen Infektionen. Somit ist die Wahrscheinlichkeit, während der Einnahme von Velsipity (und bis zu ca. 2 Wochen nach Beendigung der Einnahme) eine Infektion zu bekommen, möglicherweise erhöht, und bereits bestehende Infektionen können sich verschlimmern. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine Infektion bekommen. Wenn Sie glauben, eine Infektion zu haben, Fieber bekommen, sich wie bei einer Grippe fühlen, eine Gürtelrose haben oder Kopfschmerzen mit steifem Nacken sowie Lichtempfindlichkeit, Übelkeit, Hautausschlag und/oder Verwirrtheit oder Krampfanfälle (dies können Symptome einer Hirnhautentzündung und/oder Gehirnentzündung sein, die durch eine Pilz- oder Herpesvirusinfektion verursacht wird) haben, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, da dies schwerwiegend und lebensbedrohlich sein kann.

Im Zusammenhang mit Velsipity-ähnlichen Arzneimitteln wurden Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) gemeldet. PML ist eine seltene Virusinfektion des Gehirns, die zu schweren Behinderungen oder zum Tod führen kann. Zu den PML-Symptomen gehören Sehstörungen, zunehmende Schwäche, Ungeschicklichkeit, Gedächtnisverlust oder Verwirrtheit. Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, sollten Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird weitere Untersuchungen in Betracht ziehen, um diesen Zustand zu beurteilen, und Ihre Behandlung mit Velsipity beenden, wenn PML bestätigt ist.

Makulaödem

Velsipity kann zu einem Sehproblem führen, dem so genannten Makulaödem (Schwellung der Makula, des zentralen Teils der Netzhaut im hinteren Teil des Auges). Ihr Arzt untersucht Ihr Sehvermögen ungefähr zu Behandlungsbeginn mit Velsipity und zu jeder Zeit, wenn Sie während der Behandlung Veränderungen Ihres Sehvermögens bemerken. Informieren Sie Ihren Arzt über jede Veränderung Ihres Sehvermögens. Das Risiko, ein Makulaödem zu entwickeln, ist höher, wenn Sie Diabetes, Uveitis (Entzündung der Uvea, d. h. der Schicht unter der weißen Augenhaut) oder bestimmte andere Augenprobleme haben. Wenn bei Ihnen eine dieser Erkrankungen vorliegt, untersucht Ihr Arzt Ihr Sehvermögen ungefähr zu Beginn der Einnahme von Velsipity und regelmäßig während der Behandlung.

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt:

- Unschärfe oder Schatten im Zentrum Ihres Blickfeldes,
- blinder Fleck im Zentrum Ihres Blickfeldes,
- Lichtempfindlichkeit,
- ungewöhnlich farbiges (getöntes) Sehen.

Krebs

Velsipity schwächt das Immunsystem. Dadurch erhöht sich das Risiko, eine Krebserkrankung zu entwickeln, insbesondere Hautkrebs. Bei ähnlichen Arzneimitteln wie Velsipity wurde über Hautkrebs berichtet. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie Hautknötchen (z. B. glänzende, perlige Knötchen), Flecken oder offene Wunden bemerken, die nicht innerhalb weniger Wochen abheilen. Zu den Symptomen von Hautkrebs gehören abnormales Wachstum oder Veränderungen des Hautgewebes (z. B. ungewöhnliche Muttermale), die sich im Laufe der Zeit in Farbe, Form oder Größe verändern. Da ein Risiko für Hautkrebs besteht, sollten Sie Ihre Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Licht (ultraviolettes Licht) begrenzen, indem Sie schützende Kleidung tragen und regelmäßig Sonnenschutzmittel (mit hohem Lichtschutzfaktor) auftragen.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) ist ein Zustand, bei dem das Gehirn anschwillt. Symptome des PRES sind Kopfschmerzen, Änderungen des Sehvermögens, vermindertes Bewusstsein, Verwirrtheit und Krampfanfälle. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome entwickeln.

Impfungen

Wenn Sie geimpft werden müssen, fragen Sie zuerst Ihren Arzt um Rat. Es kann sein, dass Impfstoffe während Ihrer Behandlung mit Velsipity nicht so gut wirken, wie sie sollten. Sie sollten sich vergewissern, dass Ihre Impfungen auf dem neuesten Stand sind, bevor Sie die Behandlung beginnen. Sogenannte Lebendimpfstoffe können die Infektion auslösen, die sie verhindern sollen, und sollten daher mindestens 4 Wochen vor Behandlungsbeginn oder frühestens 2 Wochen nach Beendigung der Einnahme von Velsipity verabreicht werden.

Leberfunktionstests

Velsipity kann Ihre Leberfunktion beeinträchtigen. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome entwickeln: Gelbfärbung Ihrer Haut oder der weißen Augenhaut, ungewöhnlich dunkler Urin (braun gefärbt), Schmerzen in der rechten Magengegend (im Bauchraum bzw. Abdomen), Müdigkeit, weniger Hunger als sonst oder unerklärliche Übelkeit und Erbrechen.

Vor, während und nach der Behandlung wird Ihr Arzt Bluttests anordnen, um Ihre Leberfunktion zu überwachen.

Lungenprobleme

Velsipity kann Auswirkungen auf die Lungenfunktion haben. Patienten mit schweren Lungenproblemen haben ein höheres Risiko, diese Nebenwirkungen zu entwickeln.

Andere Behandlungen für Colitis ulcerosa

Ihr Arzt wird Ihnen in der Regel raten, andere Behandlungen für Colitis ulcerosa abzusetzen, mit Ausnahme von Kortikosteroiden (wie Kortison) und Mesalazin. Einige Arzneimittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa können auch zur Behandlung anderer Erkrankungen angewendet werden. Informieren Sie Ihren Arzt über alle anderen Arzneimittel, die Sie anwenden. Bei einer Umstellung der vorherigen Behandlung kann das Infektionsrisiko wegen des Risikos zusätzlicher immunsuppressiver Wirkungen für einige Zeit erhöht sein. Nehmen Sie keine anderen immunsuppressiven Präparate ein, es sei denn, Ihr Arzt hat Sie dazu aufgefordert.

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Anwendung während der Schwangerschaft kann Velsipity das ungeborene Kind schädigen. Bevor Sie mit der Behandlung mit Velsipity beginnen, wird Ihr Arzt Sie über das Risiko aufklären und Sie bitten, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind. Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen, in dem erklärt wird, warum Sie während der Einnahme von Velsipity nicht schwanger werden dürfen. Außerdem wird erklärt, was Sie tun sollten, um eine Schwangerschaft zu vermeiden, während Sie Velsipity einnehmen. Sie müssen während der Behandlung und für mindestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe „Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit“ in Abschnitt 2).

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Velsipity einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren. Der Grund dafür ist, dass Velsipity in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von Velsipity zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Velsipity

kann nämlich die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen. Auch können sich einige andere Arzneimittel auf die Wirkungsweise von Velsipity auswirken.

Informieren Sie vor der Einnahme von Velsipity Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen oder kürzlich eingenommen haben:

- Arzneimittel zur Kontrolle des Herzschlags und des Blutdrucks (Betablocker und Kalziumkanalblocker); die Anwendung solcher Arzneimittel könnte den Effekt von Velsipity in Bezug auf einen unregelmäßigen Herzschlag verstärken.
- Arzneimittel zur Kontrolle des Herzrhythmus (Antiarrhythmika) oder des Herzschlags.
- Arzneimittel, die das Immunsystem beeinflussen; die Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Velsipity könnte das Immunsystem schwächen.
- Impfungen; wenn Sie eine Impfung erhalten müssen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Sie sollten Velsipity mindestens 2 Wochen vor einer Impfung nicht einnehmen. Sie sollten Velsipity erst frühestens 4 Wochen nach dem Erhalt eines Lebendimpfstoffs einnehmen.
- Fluconazol (ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen) und bestimmte andere Arzneimittel können den Spiegel von Velsipity im Blut erhöhen, wodurch sich das Risiko für Nebenwirkungen von Velsipity erhöht. Es wird empfohlen, solche Arzneimittel nicht gleichzeitig mit Velsipity einzunehmen, und Ihr Arzt wird Sie darüber informieren.
- Rifampicin, Enzalutamid und bestimmte andere Arzneimittel können den Spiegel von Velsipity im Blut senken und die Wirksamkeit verringern. Es wird empfohlen, solche Arzneimittel nicht gleichzeitig mit Velsipity einzunehmen, und Ihr Arzt wird Sie darüber informieren.

Velsipity kann die Konzentration von Hormonen, die von einigen Antibabypillen freigesetzt werden, leicht erhöhen. Sie sind dann zwar immer noch vor einer Schwangerschaft geschützt, aber das Risiko von Nebenwirkungen der Antibabypille könnte höher sein. Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft und Empfängnisverhütung

Sie dürfen Velsipity nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie versuchen, schwanger zu werden, oder wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, und Sie keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Wird Velsipity während der Schwangerschaft angewendet, besteht das Risiko einer Schädigung des ungeborenen Kindes. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, wird Ihr Arzt Sie vor Beginn der Behandlung mit Velsipity über dieses Risiko informieren und Sie auffordern, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind. Sie müssen während der Einnahme von Velsipity und für mindestens 14 Tage nach Beendigung der Einnahme eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Fragen Sie Ihren Arzt nach zuverlässigen Verhütungsmethoden.

Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen, in dem erklärt wird, warum Sie während der Einnahme von Velsipity nicht schwanger werden dürfen.

Wenn Sie während der Einnahme von Velsipity schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Ihr Arzt wird die Behandlung wahrscheinlich beenden (siehe „Wenn Sie die Einnahme von Velsipity abbrechen“ in Abschnitt 3), und es werden vorgeburtliche Kontrollen durchgeführt werden, um die Gesundheit des ungeborenen Kindes zu überwachen.

Stillzeit

Sie sollten nicht stillen, während Sie Velsipity einnehmen. Damit soll das Risiko von Nebenwirkungen für das Kind vermieden werden, da Velsipity in die Muttermilch übergehen kann.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Velsipity Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Nach der Einnahme von Velsipity kann es jedoch zu Schwindelgefühl kommen. In diesem Fall dürfen Sie weder ein Fahrzeug führen noch Maschinen bedienen.

Velsipity enthält Tartrazin (E102)

Der Farbstoff in Velsipity enthält Tartrazin (E102), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Velsipity enthält Natrium

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

3. Wie ist Velsipity einzunehmen?

Die Behandlung mit Velsipity wird unter der Überwachung eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung der Colitis ulcerosa eingeleitet. Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie Velsipity einzunehmen ist

- Die empfohlene Dosis Velsipity beträgt eine 2-mg-Tablette, die einmal täglich eingenommen wird.
- Nehmen Sie Velsipity in den ersten 3 Tagen mit Nahrung ein. Danach können Sie Velsipity jeden Tag mit oder ohne Nahrung einnehmen.
- Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit Wasser. Die Tablette darf vor dem Einnehmen nicht zerteilt, zerdrückt oder gekaut werden, da sich dadurch die Menge des Wirkstoffs, die in Ihren Körper gelangt, verändern könnte.

Wenn Sie eine größere Menge von Velsipity eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Velsipity eingenommen haben, als Sie sollten, rufen Sie sofort Ihren Arzt an oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung und diese Packungsbeilage mit.

Wenn Sie die Einnahme von Velsipity vergessen haben

- Wenn Sie eine Dosis von Velsipity vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn Sie jedoch die Dosis für einen ganzen Tag vergessen haben, lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Velsipity abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Velsipity nicht ab oder ändern Sie Ihre Dosis nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen. Wenn Ihr Arzt beschließt, Ihre Behandlung für 7 Tage in Folge oder mehr zu unterbrechen, muss das Arzneimittel in den ersten 3 Tagen nach der Wiederaufnahme der Einnahme von Velsipity mit Nahrung eingenommen werden. Danach können Sie Velsipity mit oder ohne Nahrung einnehmen.

Wenn Sie Velsipity erneut einnehmen, nachdem Sie die Behandlung 7 Tage oder länger in Folge unterbrochen haben, kann die Wirkung auf den Herzschlag, die möglicherweise zu Beginn der Behandlung beobachtet wurde, erneut auftreten, und Sie müssen möglicherweise im Krankenhaus oder in der Klinik überwacht werden. Nehmen Sie die Behandlung mit Velsipity nach einer Unterbrechung von mehr als 7 Tagen nicht wieder auf, ohne Ihren Arzt um Rat zu fragen.

Velsipity verbleibt noch bis zu 14 Tage nach Beendigung der Einnahme in Ihrem Körper. Die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen (Lymphozyten) kann bis zu ca. 2 Wochen lang niedrig bleiben, und in

dieser Packungsbeilage beschriebene Nebenwirkungen können in dieser Phase weiterhin auftreten (siehe „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ in Abschnitt 4).

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der unten aufgeführten Nebenwirkungen bemerken, die schwerwiegend sein können:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Bradykardie (langsamer Herzschlag)
- Hypertonie (Bluthochdruck)
- Harnwegsinfektion (Infektion von Körperorganen, in denen Urin gesammelt und ausgeschieden wird)
- Infektion des unteren Respirationstrakts (Infektion der unteren Atemwege oder Lungen)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Atrioventrikulärer Block (eine bestimmte Herzrhythmusstörung)
- Makulaödem (eine Schwellung der Makula, d. h. des zentralen Bereichs der Netzhaut am Augenhintergrund)

Andere Nebenwirkungen

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der unten aufgeführten Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Lymphopenie (niedrige Anzahl von Lymphozyten, einer Art von weißen Blutkörperchen)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hypercholesterinämie (hoher Cholesterinspiegel im Blut)
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Erhöhte Leberenzymwerte in Bluttests (können ein Anzeichen für Probleme mit Ihrer Leberfunktion sein)
- Neutropenie (niedrige Anzahl von Neutrophilen, einer Art von weißen Blutkörperchen)
- Sehstörungen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Velsipity aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche, der Blisterpackung und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum „Verw. bis“ nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen in Bezug auf die Temperatur erforderlich.
- Zum Schutz vor Feuchtigkeit in der Originalverpackung aufbewahren.
- Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie Schäden oder Anzeichen für eine Manipulation der Packung bemerken.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Velsipity enthält

- Der Wirkstoff ist Etrasimod. Jede Filmtablette enthält Etrasimod-Arginin, entsprechend 2 mg Etrasimod.
- Die anderen Bestandteile sind:

Tablettenkern

Magnesiumstearat (E470b), Mannitol (E421), mikrokristalline Cellulose (E460i), Natriumstärkeglykolat (Typ A)

Filmüberzug

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

Wie Velsipity aussieht und Inhalt der Packung

Velsipity 2 mg ist eine grüne, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 6 mm und der Prägung „ETR“ auf einer und „2“ auf der anderen Seite.

Packungsgrößen:

- Flasche mit 30 Filmtabletten
- Blister mit 28 Filmtabletten
- Blister mit 98 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
Vereintes Königreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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