

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Velsipity 2 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat etrasimod arginine, overeenkomend met 2 mg etrasimod.

### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 0,0156 mg van de kleurstof tartrazine (E102).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Groene, ronde, filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 6 mm, met de inscriptie 'ETR' aan de ene zijde en '2' aan de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Velsipity is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten van 16 jaar en ouder met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (CU) die onvoldoende reageren of niet meer reageren op of intolerant zijn voor conventionele behandeling of een biologisch middel.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van colitis ulcerosa.

#### Dosering

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 2 mg etrasimod.

#### *Overgeslagen dosis*

Als een dosis wordt overgeslagen, dient de voorgeschreven dosis op het volgende geplande tijdstip te worden ingenomen. De volgende dosis mag niet verdubbeld worden.

#### *Onderbreking van de toediening*

Indien de behandeling gedurende 7 of meer opeenvolgende dagen wordt onderbroken, wordt aanbevolen de behandeling te hervatten door de eerste 3 doses met voedsel in te nemen.

## Speciale populaties

### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Etrasimod dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten ouder dan 65 jaar, gezien de beperkte beschikbare gegevens en de kans op een verhoogd risico op bijwerkingen in deze populatie.

### *Verminderde nierfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

### *Verminderde leverfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie. Etrasimod wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3 en 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van etrasimod bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Gezien de beperkte gegevens bij adolescenten van 16 jaar en ouder, dient etrasimod met voorzichtigheid te worden gebruikt met name wanneer het lichaamsgewicht minder dan 40 kg is, vanwege de mogelijke toename van de blootstelling (zie rubriek 5.2).

## Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Het wordt aanbevolen etrasimod gedurende de eerste 3 dagen toe te dienen met voedsel om mogelijke voorbijgaande hartslagverlagende effecten af te zwakken (zie rubriek 4.4). Daarna kan etrasimod met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt met water en mogen niet in stukken worden gebroken of worden geplet of gekauwd, omdat deze methoden niet in klinische onderzoeken zijn onderzocht.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Immunodeficiënte toestand (zie rubriek 4.4).
- Patiënten die in de voorgaande 6 maanden een myocardinfarct, instabiele angina pectoris, een beroerte, een transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, of hartfalen van *New York Heart Association* (NYHA)-klasse III/IV hebben gehad.
- Patiënten met een voorgeschiedenis of aanwezigheid van tweedegraads type Mobitz-II of derdegraads atrioventriculair (AV-) blok, sicksinussyndroom of sinoatriaal blok, tenzij de patiënt een functionerende pacemaker heeft.
- Ernstige actieve infecties, actieve chronische infecties zoals hepatitis of tuberculose (zie rubriek 4.4).
- Actieve maligniteiten.
- Ernstig verminderde leverfunctie
- Tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4 en 4.6).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Bradyaritmie en verlengde atrioventriculaire geleidingstijd

###### *Start van de behandeling met etrasimod*

Voorafgaand aan de start van de behandeling met etrasimod dient bij alle patiënten een elektrocardiogram (ECG) te worden verkregen om te beoordelen op reeds bestaande hartafwijkingen. Bij patiënten met bepaalde, reeds bestaande aandoeningen, wordt bij de eerste dosis bewaking aanbevolen (zie hieronder). Na het herstarten van de behandeling na een onderbreking van 7 of meer opeenvolgende dagen, verdient het de aanbeveling het baseline ECG en/of monitoring te herhalen afhankelijk van de resultaten van de eerste evaluatie, verandering van patiëntkenmerken en duur van onderbreking.

De start van de behandeling met etrasimod kan leiden tot een voorbijgaande verlaging van de hartslag en een verlengde atrioventriculaire geleidingstijd (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die worden behandeld met een bètablokker vanwege mogelijk additieve effecten op verlaging van de hartslag. Vergelijkbare voorzichtigheid is geboden bij patiënten die calciumkanaalblockers, geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, klasse Ia en klasse III antiaritmica (zie rubriek 4.5) krijgen, omdat gelijktijdige toediening van deze middelen met etrasimod kan leiden tot additieve effecten.

Afhankelijk van de hartslag in rust voorafgaand aan het starten van etrasimod kan tijdelijke stopzetting van de behandeling met bètablokkers nodig zijn (zie ook rubriek hieronder en rubriek 4.5). Indien stopzetting nodig wordt geacht, kan behandeling met een bètablokker hervat worden afhankelijk van de tijd die nodig is om de baseline hartslag te bereiken. Behandeling met een bètablokker kan gestart worden bij patiënten die stabiele doses etrasimod ontvangen.

*Voorafgaand aan de start van de behandeling met etrasimod dient advies van een cardioloog te worden verkregen om alle baten en risico's en de meest geschikte monitoringsstrategie te bepalen bij patiënten met de volgende aandoeningen:*

- Significante QT-verlenging ( $QTcF \geq 450$  msec bij mannen,  $\geq 470$  msec bij vrouwen).
- Aritmieën waarvoor behandeling nodig is met anti-aritmica van klasse Ia of klasse III.
- Instabiele ischemische hartziekte, voorgeschiedenis van hartstilstand, cerebrovasculaire ziekte (optredend meer dan 6 maanden voorafgaand aan de start van de behandeling) of hypertensie die niet onder controle is.
- Voorgeschiedenis van symptomatische bradycardie, recidiverende cardiogene syncope of ernstige onbehandelde slaapapneu.

###### *Monitoring bij de eerste dosis bij patiënten met bepaalde reeds bestaande hartaandoeningen*

Vanwege het risico op voorbijgaande verlagingen van de hartslag bij de start van de behandeling met etrasimod wordt gedurende 4 uur na de eerste dosis bewaking in verband met klachten en verschijnselen van symptomatische bradycardie aanbevolen bij patiënten met een hartslag in rust van  $< 50$  bpm, een tweedegraads (type Mobitz-I) AV-blok of een voorgeschiedenis van myocardinfarct of hartfalen (zie rubriek 4.3).

Tijdens deze periode van 4 uur dienen patiënten te worden gecontroleerd met elk uur meting van de pols en bloeddruk. Voorafgaand aan en aan het einde van deze 4 uur durende periode wordt een ECG aanbevolen.

Aanvullende bewaking wordt aanbevolen bij patiënten indien na een periode van 4 uur:

- De hartslag  $< 45$  bpm is.
- De hartslag de laagste waarde heeft sinds de toediening, wat erop wijst dat de maximale verlaging van de hartslag mogelijk nog niet is opgetreden.
- Het ECG aanwijzingen vertoont van een nieuw beginnend tweedegraads of hoger AV-blok.
- Het QTc-interval  $\geq 500$  msec is.

In deze gevallen dient een geschikte behandeling te worden geïnitieerd en dient de observatie te worden voortgezet totdat de symptomen en/of bevindingen zijn verdwenen. Indien een medische behandeling noodzakelijk is, dient de monitoring een nacht te worden voortgezet, en dient de monitoringsperiode van 4 uur na de tweede dosis etrasimod te worden herhaald.

## Infecties

### *Risico op infecties*

Etrasimod veroorzaakt over een periode van 52 weken een gemiddelde afname van het aantal lymfocyten in perifere bloed van 43 tot 55% van de uitgangswaarden, vanwege een reversibele sekwestratie van lymfocyten in lymfoïde weefsel (zie rubriek 5.1). Etrasimod kan daarom de gevoeligheid voor infecties verhogen (zie rubriek 4.8).

Voorafgaand aan de behandeling dient een recent volledig bloedbeeld, waaronder lymfocytentelling (d.w.z. binnen de voorgaande 6 maanden of na stopzetting van eerdere behandeling voor CU), te worden verkregen.

Beoordelingen van het volledige bloedbeeld worden ook periodiek tijdens de behandeling aanbevolen. Bij een absolute lymfocytentelling  $<0,2 \times 10^9/l$  dient, indien bevestigd, de behandeling met etrasimod onderbroken te worden totdat de waarde  $>0,5 \times 10^9/l$  bereikt, waarna opnieuw starten van de behandeling met etrasimod overwogen kan worden (zie rubriek 4.2).

Het starten van de behandeling met etrasimod bij patiënten met een actieve infectie dient te worden uitgesteld totdat de infectie verdwenen is (zie rubriek 4.3).

Patiënten dienen de instructie te krijgen symptomen van een infectie onmiddellijk bij hun arts te melden. Bij patiënten met symptomen van een infectie tijdens de behandeling dient een effectieve diagnostische en therapeutische aanpak ingezet te worden.

Indien een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, dient onderbreking van de behandeling met etrasimod te worden overwogen.

Aangezien farmacodynamische resteffecten, zoals verlagende effecten op de lymfocytenwaarde in perifere bloed, kunnen aanhouden tot 2 weken na stopzetting van de behandeling met etrasimod, dient u deze hele periode waakzaam te blijven voor infecties (zie rubriek 5.1).

### *Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)*

PML is een opportunistische virale infectie van de hersenen die wordt veroorzaakt door het John-Cunningham-virus (JCV). PML treedt gewoonlijk op bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem, en kan leiden tot overlijden of ernstige invaliditeit. De typische symptomen van PML zijn divers, vertonen progressie over dagen tot weken, en omvatten progressieve zwakte aan één kant van het lichaam of onhandigheid, stoornissen van het gezichtsvermogen en veranderingen in het denken, het geheugen en oriëntatie die leiden tot verwardheid en persoonlijkheidsveranderingen.

PML is gemeld bij patiënten met multipale sclerose die werden behandeld met andere sfigosine-1-fosfaat (S1P)-receptormodulatoren en ging gepaard met een aantal risicofactoren (bijv. immuungecompromitteerde patiënten, polytherapie met immunosuppressiva). Artsen dienen waakzaam te zijn voor klinische symptomen of onverklaarde neurologische bevindingen die kunnen wijzen op PML. Indien PML wordt vermoed, dient de behandeling met etrasimod tijdelijk te worden gestaakt totdat PML is uitgesloten door middel van een geschikte diagnostische evaluatie.

Indien PML is bevestigd, dient de behandeling met etrasimod te worden gestaakt.

### *Eerdere en gelijktijdige behandeling met antineoplastische, immuunmodulerende en niet-corticosteroïde immunosuppressieve therapieën*

In klinische onderzoeken mochten patiënten die etrasimod kregen geen gelijktijdige behandeling met antineoplastische, immuunmodulerende of niet-corticosteroïde immunosuppressieve therapieën voor de behandeling van CU krijgen. In klinische onderzoeken was gelijktijdig gebruik van corticosteroïden toegestaan. De gegevens over langdurig gelijktijdig gebruik van etrasimod en corticosteroïden zijn echter beperkt (zie rubriek 5.1).

Antineoplastische, immuunmodulerende of immunosuppressieve therapieën (waaronder corticosteroïden) dienen met voorzichtigheid gelijktijdig te worden toegediend vanwege het risico op additieve effecten op het immuunsysteem tijdens een dergelijke therapie (zie rubriek 4.5).

Houd bij het overschakelen van immunosuppressieve therapieën naar etrasimod rekening met de duur van de effecten en het werkingsmechanisme om onbedoelde additieve effecten op het immuunsysteem te vermijden. Mogelijk dient een gepaste wash-outperiode te worden toegepast.

### *Vaccinaties*

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van vaccinaties bij patiënten die etrasimod innemen. Het is mogelijk dat vaccinaties minder effectief zijn, indien ze tijdens behandeling met etrasimod worden toegediend. Indien immunisaties met levende-verzwakte vaccins noodzakelijk zijn, dienen ze ten minste 4 weken voorafgaand aan de start van de behandeling met etrasimod te worden toegediend. Vermijd het gebruik van levend-verzwakte vaccins tijdens en ten minste 2 weken na de behandeling met etrasimod (zie rubriek 5.1).

Het wordt aanbevolen om voorafgaand aan de start van de behandeling met etrasimod immunisaties in overeenstemming te brengen met de huidige immunisatie-richtlijnen.

### Leverschade

Verhogingen van aminotransferasen kunnen optreden bij patiënten die etrasimod krijgen (zie rubriek 4.8). Voorafgaand aan de start van de behandeling met etrasimod dienen recente transaminasen- en bilirubinewaarden (d.w.z. binnen de voorgaande 6 maanden) beschikbaar te zijn.

Indien er geen klinische symptomen zijn, dienen de levertransaminasen- en bilirubinewaarden te worden gecontroleerd in maand 1, 3, 6, 9 en 12 tijdens de behandeling en periodiek na de behandeling.

Patiënten die symptomen krijgen die kunnen wijzen op leverschade, zoals onverklaarde misselijkheid, braken, buikpijn, vermoeidheid, anorexie of geelzucht en/of donkere urine, dienen hun leverenzymen te laten controleren. De behandeling met etrasimod dient te worden gestaakt indien significante leverschade wordt bevestigd (bijvoorbeeld alanineaminotransferase (ALAT) meer dan driemaal de bovengrens van normaal (ULN, upper limit of normal) en totaal bilirubine meer dan tweemaal de ULN).

Of de behandeling hervat wordt, hangt af van vaststelling van een eventuele andere oorzaak van de leverschade en van de voordelen voor de patiënt van hervatting van de behandeling met etrasimod t.o.v. het risico op terugkeren van leverschade. Hoewel er geen gegevens zijn om vast te stellen dat patiënten met een reeds bestaande leverziekte een verhoogd risico hebben op het ontstaan van verhoogde leverfunctietestwaarden als ze etrasimod innemen, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een significante leverziekte.

## Verhoogde bloeddruk

In klinische onderzoeken werd hypertensie vaker gemeld bij patiënten die werden behandeld met etrasimod dan bij patiënten die met placebo werden behandeld (zie rubriek 4.8). Tijdens de behandeling met etrasimod dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en zonodig op een geschikte manier te worden behandeld.

## Vrouwen die zwanger kunnen worden

Gebaseerd op dieronderzoek kan etrasimod schade aan de foetus veroorzaken (zie rubriek 4.6 en 5.3). Vanwege het risico voor de foetus is etrasimod gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3 en 4.6). Voorafgaand aan de start van de behandeling dienen vrouwen die zwanger kunnen worden te worden geïnformeerd over dit risico voor de foetus, moeten ze een negatieve zwangerschapstest hebben en moeten ze effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 14 dagen na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.6).

## Macula-oedeem

S1P-receptormodulatoren, waaronder etrasimod, zijn in verband gebracht met een verhoogd risico op macula-oedeem (zie rubriek 4.8). Een oogheelkundige beoordeling van de fundus, waaronder de macula, wordt rond de start van de behandeling aanbevolen bij alle patiënten en als er tijdens het gebruik van etrasimod een verandering van het gezichtsvermogen is.

Patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus, uveïtis of een onderliggende/gelijktijdig bestaande retinaziekte, hebben tijdens de behandeling met etrasimod een verhoogd risico op macula-oedeem (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen om patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus, uveïtis of retinaziekte rond de start van de behandeling met etrasimod een oogheelkundige beoordeling te laten ondergaan en tijdens de behandeling vervolgbeoordelingen te laten uitvoeren.

Patiënten met visuele symptomen van macula-oedeem dienen te worden geëvalueerd en de behandeling met etrasimod dient in het geval van bevestiging te worden gestaakt. Bij een beslissing of na het verdwijnen van deze symptomen opnieuw met etrasimod gestart dient te worden, moet rekening worden gehouden met de mogelijke voordelen en risico's voor de individuele patiënt.

## Maligniteiten

Gevalen van maligniteiten (waaronder cutane maligniteiten) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met S1P-receptormodulatoren. Indien een verdachte huidlaesie wordt waargenomen, dient deze onmiddellijk te worden beoordeeld.

Aangezien er een mogelijk risico op maligne huidtumoren bestaat, dienen patiënten die worden behandeld met etrasimod te worden gewaarschuwd voor blootstelling aan zonlicht zonder bescherming. Deze patiënten mogen geen gelijktijdige fotherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

## Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

Zeldzame gevallen van PRES zijn gemeld bij patiënten die S1P-receptormodulatoren kregen. Indien een met etrasimod behandelde patiënt neurologische of psychiatrische symptomen/verschijnselen (bijv. cognitieve stoornissen, gedragsveranderingen, corticale visuele stoornissen of andere neurologische corticale symptomen/verschijnselen), symptomen/verschijnselen die wijzen op een verhoging van de intracraniale druk, of versnelde neurologisch achteruitgang ontwikkelt, dient de arts onmiddellijk een volledig lichamelijk en neurologisch onderzoek in te plannen en een MRI te overwegen. Symptomen van PRES zijn gewoonlijk omkeerbaar, maar kunnen evolueren naar een ischemische beroerte of cerebrale bloeding. Vertraging in de diagnose en behandeling kan leiden tot

blijvende neurologische restverschijnselen. Indien PRES wordt vermoed, dient de behandeling met etrasimod te worden gestaakt.

#### Interactie met andere geneesmiddelen, CYP2C9-polymorfisme

Etrasimod dient niet gelijktijdig toegediend te worden met een therapeutisch middel of een combinatie van middelen die matige tot sterke remmers van twee of meer van de volgende CYP-enzymen (CYP2C8, CYP2C9 en CYP3A4) zijn, vanwege het risico op een verhoogde blootstelling aan etrasimod (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van etrasimod wordt niet aanbevolen bij gelijktijdige toediening met een therapeutisch middel of een combinatie van middelen die matige tot sterke inductoren van twee of meer van de volgende CYP-enzymen (CYP2C8, CYP2C9 en CYP3A4) zijn, vanwege het risico op een verlaagde blootstelling aan etrasimod (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van etrasimod wordt niet aanbevolen bij patiënten van wie bekend is of van wie vermoed wordt dat ze trage metaboliseerders van CYP2C9 zijn (<5% van de populatie) en die geneesmiddelen gebruiken die matige of sterke remmers van CYP2C8 en/of CYP3A4 zijn vanwege het gevaar van toegenomen blootstelling aan etrasimod (zie rubriek 4.5).

#### Effecten op de ademhaling

Afnames van het absolute geforceerde expiratoir volume gedurende 1 seconde (FEV<sub>1</sub>, *forced expiratory volume*) en de geforceerde vitale capaciteit (FVC, *forced vital capacity*) werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met S1P-receptormodulators, waaronder etrasimod. Etrasimod dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige ademhalingsaandoening (bijv. longfibrose, astma en chronische obstructieve longziekte).

#### Hulpstoffen

##### *Tartrazine*

Dit geneesmiddel bevat tartrazine (E102), dat allergische reacties kan veroorzaken.

##### *Natriumgehalte*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Effect van remmers van CYP2C8, CYP2C9 en CYP3A4 op etrasimod

Gelijktijdige toediening van etrasimod met steady-state fluconazol (matige CYP2C9- en CYP3A4-remmer) verhoogde de blootstelling (AUC) aan etrasimod met 84%. Gelijktijdige toediening van etrasimod met een therapeutisch middel of een combinatie van middelen die matige tot sterke remmers van twee of meer van de volgende CYP-enzymen (CYP2C8, CYP2C9 en CYP3A4) zijn (bijv. fluconazol, verhoogt de blootstelling aan etrasimod en wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### Effect van inductoren van CYP2C8, CYP2C9 en CYP3A4 op etrasimod

Gelijktijdige toediening van etrasimod met rifampicine (sterke CYP3A4-, matige CYP2C8- en CYP3A4-inductor) verlaagde de blootstelling (AUC) aan etrasimod met 49%. Gelijktijdige toediening van etrasimod met een therapeutisch middel of een combinatie van middelen die matige tot sterke inductoren van twee of meer van de volgende CYP-enzymen (CYP2C8, CYP2C9 en CYP3A4) zijn (bijv. rifampicine, enzalutamide), verlaagt de blootstelling aan etrasimod en wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).



### Effect van CYP2C9-polymorfisme

Vanwege de kans op een verhoogde blootstelling aan etrasimod, wordt gelijktijdige toediening van etrasimod bij patiënten van wie bekend is of van wie vermoed wordt dat ze trage metabolisatoren van CYP2C9 zijn (<5% van de populatie) en die geneesmiddelen gebruiken die matige of sterke remmers van CYP2C8 en/of CYP3A4 zijn, niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

### Bètablokkers en calciumkanaalblokkers

Het starten met een bètablokker tijdens een stabiele behandeling met etrasimod is niet onderzocht.

Het effect van gelijktijdige toediening van etrasimod en een calciumkanaalblokker is niet onderzocht.

Vanwege mogelijke additieve effecten op verlaging van de hartslag is voorzichtigheid geboden bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die de hartslag of de atrioventriculaire geleiding vertragen (zie rubriek 4.4).

### Antiaritmica, geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, geneesmiddelen die de hartslag kunnen verlagen

Etrasimod is niet onderzocht bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen.

Antiaritmica van klasse Ia (bijv. kinidine, procaïnamide) en klasse III (bijv. amiodaron, sotalol) zijn in verband gebracht met gevallen van torsade de pointes bij patiënten met bradycardie. Indien behandeling met etrasimod wordt overwogen bij patiënten die worden behandeld met antiaritmica van klasse Ia of klasse III, dient advies van een cardioloog te worden ingewonnen (zie rubriek 4.4).

Vanwege de mogelijke additieve effecten op de hartslag dient advies van een cardioloog te worden ingewonnen indien de start van een behandeling met etrasimod wordt overwogen bij patiënten met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.4).

### Antineoplastische, immuunmodulerende of niet-corticosteroïde immunosuppressieve therapieën

Etrasimod is niet onderzocht in combinatie met antineoplastische, immuunmodulerende of niet-corticosteroïde immunosuppressieve therapieën. Vanwege het risico op additieve effecten op het immuunsysteem tijdens een dergelijke therapie is voorzichtigheid geboden tijdens gelijktijdige toediening en in de weken na de toediening (zie rubriek 4.4).

### Vaccinatie

Vaccinaties kunnen minder effectief zijn indien ze worden toegediend tijdens en gedurende maximaal 2 weken na stopzetting van de behandeling met etrasimod. Het gebruik van levend-verzwakte vaccins kan een risico op infectie inhouden en dient daarom te worden vermeden tijdens de behandeling met etrasimod en ten minste 2 weken na stopzetting van de behandeling met etrasimod (zie rubriek 4.4).

### Orale anticonceptiva

Bij gelijktijdige toediening met etrasimod werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van een oraal anticonceptivum met 30 mcg ethinylestradiol en 150 mcg levonorgestrel waargenomen. Gelijktijdige toediening van etrasimod met een oraal anticonceptivum met ethinylestradiol en levonorgestrel verhoogt de AUC-waarden van ethinylestradiol en levonorgestrel met respectievelijk ongeveer 24% en 32%.

## Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Velsipity is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.3). Daarom moet voorafgaand aan de behandeling bij vrouwen die zwanger kunnen worden een negatief zwangerschapstestresultaat beschikbaar zijn en dient voorlichting te worden gegeven over het ernstige risico voor de foetus. Vanwege de tijd die het duurt om etrasimod uit het lichaam te verwijderen na stopzetting van de behandeling, kan het mogelijke risico voor de foetus blijven bestaan en moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met etrasimod en gedurende 2 weken na de behandeling (zie rubriek 4.4).

In de checklist voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zijn ook specifieke maatregelen opgenomen. Deze maatregelen moeten worden getroffen voordat etrasimod aan vrouwen wordt voorgeschreven en tijdens de behandeling.

#### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van etrasimod bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Klinische ervaring met een andere sfinosine-1-fosfaat-receptormodulator geeft aan dat het risico op ernstige congenitale misvormingen bij toediening tijdens de zwangerschap tweemaal hoger is dan het percentage dat wordt waargenomen in de algemene bevolking. Op basis van ervaring bij mensen zou etrasimod congenitale misvormingen kunnen veroorzaken wanneer toegediend gedurende het eerste trimester van de zwangerschap. De beperkte hoeveelheid beschikbare gegevens bij mensen voor etrasimod suggereert ook een toegenomen risico op afwijkende zwangerschapsuitkomsten.

Daarom is Velsipity gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Het gebruik van etrasimod dient ten minste 14 dagen vóór een geplande zwangerschap te worden stopgezet (zie rubriek 4.4). Indien een vrouw tijdens de behandeling zwanger wordt, moet het gebruik van etrasimod onmiddellijk worden stopgezet. Er dient medisch advies over het risico op schadelijke effecten van de behandeling op de foetus te worden gegeven en er dienen vervolgonderzoeken te worden uitgevoerd.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of etrasimod in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit een onderzoek bij drachtige ratten blijkt dat etrasimod in de moedermelk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Velsipity mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

#### Vruchtbaarheid

Het effect van etrasimod op de vruchtbaarheid van de mens is niet geëvalueerd. In dieronderzoek werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Etrasimod heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten die last hebben van duizeligheid na het innemen van etrasimod, dienen echter geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat de duizeligheid verdwenen is (zie rubriek 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn lymfopenie (11%) en hoofdpijn (7%).

### Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen die werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met etrasimod worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie. Per systeem/orgaanklasse en frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) en zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

**Tabel 1: Bijwerkingen**

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen		Urineweginfectie <sup>a</sup> , infectie van de onderste luchtwegen <sup>b</sup>	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfopenie <sup>c</sup>	Neutropenie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypercholesterolemie <sup>d</sup>	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid	
Oogaandoeningen		Visusstoornis	Macula-oedeem
Hartaandoeningen		Bradycardie <sup>e</sup>	Atrioventriculair blok <sup>f</sup>
Bloedvataandoeningen		Hypertensie	
Lever- en galaandoeningen		Leverenzymen verhoogd	

<sup>a</sup> Urineweginfectie omvat urineweginfectie en cystitis.

<sup>b</sup> Infectie van de onderste luchtwegen omvat bronchitis en pneumonie.

<sup>c</sup> Lymfopenie omvat lymfopenie, lymfocytentelling verlaagd en lymfocytenpercentage verlaagd.

<sup>d</sup> Hypercholesterolemie omvat hypercholesterolemie en bloed cholesterol verhoogd.

<sup>e</sup> Bradycardie omvat bradycardie en sinusbradycardie. Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder.

<sup>f</sup> Atrioventriculair blok omvat eerste- of tweedegraads Mobitz-type-I-blok. Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Bradycardie*

In ELEVATE UC 52 en ELEVATE UC 12 werd bradycardie gemeld als een bijwerking op de dag van de start van de behandeling bij 1,5% van de patiënten die met etrasimod werden behandeld. Op dag 2 werd bradycardie gemeld als een bijwerking bij 0,4% van de patiënten die met etrasimod werden behandeld. Bradycardie werd vaker gerapporteerd bij ECG monitoring (zie rubriek 5.1).

In ELEVATE UC 52 en ELEVATE UC 12 werden op de dag van de start van de behandeling voorvallen van eerstegraads AV-blok of tweedegraads Mobitz-type-I-blok gerapporteerd als een bijwerking bij 0,6% van de patiënten die met etrasimod werden behandeld. Voorvallen van AV-blok

waren meestal van voorbijgaande aard en asymptomatisch. Verlenging van het PR-interval werd vaker gerapporteerd bij ECG-monitoring (zie rubriek 5.1).

#### *Infecties*

In ELEVATE UC 52 en ELEVATE UC 12 was het totale percentage infecties en het percentage ernstige infecties bij patiënten die met etrasimod werden behandeld vergelijkbaar met die bij patiënten die placebo kregen (respectievelijk 18,8% versus 17,7% en 0,6% versus 1,9%). Etrasimod verhoogde het risico op urineweginfecties en infecties van de onderste luchtwegen (zie tabel 1).

#### *Afname van de lymfocytentelling en neutrofielentelling in het bloed*

Etrasimod blokkeert gedeeltelijk en reversibel het vermogen van lymfocyten om uit lymfoïde organen te migreren, waardoor het aantal lymfocyten in perifere bloed afneemt (zie rubriek 5.1). Het percentage patiënten dat met etrasimod werd behandeld en een lymfocytentelling had onder  $0,2 \times 10^9/l$  in ELEVATE UC 52 en ELEVATE UC 12 bedroeg 3,5%. Deze voorvallen leidden niet tot stopzetting van de behandeling. Etrasimod veroorzaakte een reversibele daling van de neutrofielentelling; het aantal patiënten dat werd behandeld met etrasimod die een neutrofielentelling hadden onder  $0,5 \times 10^9/L$ , was 0,2% in ELEVATE UC 52 en ELEVATE UC 12. Deze voorvallen leidden niet tot een stopzetting van de behandeling.

#### *Verhoogde leverenzymen*

In ELEVATE UC 52 en ELEVATE UC 12 traden stijgingen van ALAT op van vijfmaal en driemaal de ULN of meer bij respectievelijk 0,9% en 4,0% van de patiënten die met etrasimod werden behandeld.

De meeste patiënten (75%) met een ALAT van meer dan driemaal de ULN zetten de behandeling met etrasimod voort met waarden die tijdens de behandeling terugkeerden naar minder dan driemaal de ULN.

Over het geheel genomen bedroeg het percentage stopzetting vanwege stijgingen in leverenzymen bij patiënten die werden behandeld met etrasimod 0,4%.

Leverenzymen verhoogd omvat voorvallen van gamma-glutamyltransferase verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, leverenzymen verhoogd, abnormale leverfunctie, leveraandoening, abnormale leverfunctietest, en transaminasen verhoogd (zie tabel 1).

#### *Verhoogde bloeddruk*

In ELEVATE UC 52 en ELEVATE UC 12 hadden patiënten die met etrasimod werden behandeld een gemiddelde stijging van ongeveer 1 tot 4 mmHg in de systolische bloeddruk en van ongeveer 1 tot 2 mmHg in de diastolische bloeddruk. De stijging werd voor het eerst vastgesteld na 2 weken behandeling en bleef tijdens de hele behandeling binnen het gespecificeerde gemiddelde bereik in bloeddrukstijgingen. Hypertensie werd gemeld als bijwerking bij 2,1% van de patiënten die met etrasimod werden behandeld. Alle voorvallen waren licht tot matig van ernst.

#### *Macula-oedeem*

In ELEVATE UC 52 en ELEVATE UC 12 werd macula-oedeem gemeld bij 0,4% van de patiënten die met etrasimod werden behandeld.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Bij patiënten met een overdosering etrasimod dienen de verschijnselen en symptomen van bradycardie te worden bewaakt, hetgeen bewaking tijdens de nacht kan inhouden. Regelmatige metingen van de hartslag, bloeddruk en ECG's dienen te worden uitgevoerd. Er is geen specifiek antidotum voor etrasimod beschikbaar. De verlaging van de hartslag die door etrasimod wordt veroorzaakt, kan worden bestreden door parenterale atropine.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AE05

#### Werkingsmechanisme

Etrasimod is een sfinosine-1-fosfaatreceptormodulator (S1P) die bindt aan de S1P-receptoren 1, 4 en 5 (S1P<sub>1,4,5</sub>) en is een gebalanceerde G-eiwit- en bèta-arrestineagonist bij S1P<sub>1</sub>. Etrasimod heeft minimale activiteit op S1P<sub>3</sub> en geen activiteit op S1P<sub>2</sub>. Etrasimod blokkeert gedeeltelijk en reversibel het vermogen van lymfocyten om uit lymfoïde organen te migreren, waardoor het aantal lymfocyten in perifere bloed afneemt en daardoor het aantal geactiveerde lymfocyten in het weefsel verlaagt.

Het mechanisme waardoor etrasimod zijn therapeutische effecten bij CU uitoefent is niet bekend, maar het is mogelijk dat er vermindering van lymfocytenmigratie naar plaatsen met ontsteking bij betrokken is. De door etrasimod veroorzaakte vermindering van lymfocyten in de perifere circulatie heeft verschillende effecten op subpopulaties van leukocyten, met grotere afnames van cellen die zijn betrokken bij de adaptieve immuunrespons waarvan bekend is dat deze een rol speelt bij de pathologie van CU. Etrasimod heeft een minimale invloed op cellen die zijn betrokken bij de aangeboren immuunrespons, die bijdragen aan immuunbewaking.

#### Farmacodynamische effecten

##### *Hartslag en hartritme*

Bij het starten van de behandeling kan etrasimod leiden tot een voorbijgaande verlaging van de hartslag en een vertraagde AV-geleiding (zie rubriek 4.4 en 4.8). Bij de CU-patiënten van ELEVATE UC 52 en ELEVATE UC 12, had 33% van de proefpersonen bradycardie (hartslag lager dan 60 bpm binnen de eerste 4 uur) en 2,5% ernstige bradycardie (hartslag lager dan 50 bpm) op dag 1. Geen enkele proefpersoon had een hartslag van <40 bpm na de eerste ontvangen dosis. De grootste gemiddelde verlaging van de hartslag werd 2 of 3 uur na de dosis waargenomen. Op dag 1 bedroeg de gemiddelde (SD) verandering in het PR-interval van vóór de dosis tot 4 uur na de dosis etrasimod 5,5 msec (18,84). Verlenging van het PR interval >200 msec werd gerapporteerd op het ECG bij 5,1% en hogeregraads verlenging (>230 msec) bij 1,8% van de proefpersonen.

##### *Afname van de lymfocytentelling en neutrofielentelling in het bloed*

In gecontroleerde klinische onderzoeken namen de gemiddelde lymfocytentelling na 2 weken af naar ongeveer 50% van de uitgangswaarde (gemiddelde lymfocytentellingen in het bloed bij benadering  $0,9 \times 10^9/l$ ), wat overeenkomt met het werkingsmechanisme, en bleven de verlaagde lymfocytentelling gedurende de eenmaaldaagse behandeling met etrasimod behouden. Een verlaging van de neutrofielentelling werd waargenomen in gecontroleerde klinische onderzoeken met etrasimod. Gemiddelde neutrofielentellingen waren over het algemeen binnen de normale waarden tijdens behandeling met etrasimod. De verlaagde neutrofielentelling bleef aanwezig tijdens de behandeling met etrasimod en was reversibel na stopzetting van de behandeling.

B-cellen [CD19<sup>+</sup>] en T-cellen [CD3<sup>+</sup>], T-helper- [CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>] en cytotoxische T- [CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>] celsubsets in perifere bloed waren allemaal afgenomen, maar naturalkillercellen en monocyten niet. T-helpercellen waren gevoeliger voor de effecten van etrasimod dan cytotoxische T-cellen.

De absolute lymfocytentelling in perifere bloed keerden bij 90% van de patiënten terug naar het normale bereik binnen 1 tot 2 weken na stopzetting van de behandeling, gebaseerd op een farmacokinetisch/farmacodynamisch populatiemodel.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van etrasimod werd geëvalueerd in 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken (ELEVATE UC 52 en ELEVATE UC 12) bij patiënten van 16 tot 80 jaar met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa.

In beide onderzoeken werden patiënten opgenomen die onvoldoende reageerden of niet meer reageerden op of intolerant waren voor een of meer van de volgende behandelingsmogelijkheden: orale aminosalicylaten, corticosteroïden, thiopurinen, Janus-kinase (JAK)-remmers of een biological (bijv. TNF-blokker, anti-integrine, anti-IL12/23). De geïncludeerde patiënten hadden CU die was bevestigd met behulp van endoscopie en histopathologie met een uitgebreidheid van de ziekte  $\geq 10$  cm van de anusrand. Patiënten met geïsoleerde proctitis werden ook in het onderzoek opgenomen, mits ze voldeden aan alle andere inclusiecriteria.

Geïncludeerde patiënten hadden een gemodificeerde Mayo-score (mMS) van 4 tot en met 9 met een endoscopie-subscore (ES)  $\geq 2$  en een rectale bloeding (RB) subscore  $\geq 1$ . De primaire evaluatie was gebaseerd op de populatie met een mMS van 5 tot en met 9. De patiënten die in de twee onderzoeken werden geïncludeerd, hadden een gemiddelde leeftijd van 40 jaar, onder wie 3 (0,4%) patiënten jonger dan 18 jaar en 45 (6%) patiënten van 65 jaar of ouder; 57% was man, 82% was Kaukasisch en 13% was Aziatisch.

Patiënten in deze onderzoeken mochten eventueel de volgende CU-behandelingen gelijktijdig ontvangen: stabiele dagelijkse doses orale aminosalicylaten en/of orale corticosteroïden ( $\leq 20$  mg prednison,  $\leq 9$  mg budesonide of een equivalente steroïde). Gelijktijdige behandeling met immuunmodulatoren, biologische behandelingen, rectaal 5-ASA of rectale corticosteroïden was niet toegestaan.

#### *ELEVATE UC 52*

ELEVATE UC 52 was een “treat-through”-onderzoek, waarbij in totaal 433 patiënten in een verhouding van 2:1 werden gerandomiseerd naar eenmaal daags 2 mg oraal toegediende etrasimod of placebo. Patiënten bleven gedurende het hele onderzoek de aan hen toegewezen behandeling krijgen.

Bij aanvang van het onderzoek hadden de geïncludeerde patiënten een mediane mMS van 7, en 8% van de geïncludeerde patiënten had geïsoleerde proctitis. In totaal 30% van de patiënten was eerder blootgesteld geweest aan biologicals/JAK-remmers; in totaal 14% van de patiënten was blootgesteld geweest aan  $>1$  biological/JAK-remmer en 11% van de patiënten was eerder blootgesteld geweest aan anti-integrinen. Bij aanvang van het onderzoek kreeg 77% van de patiënten orale aminosalicylaten en 31% van de patiënten orale corticosteroïden.

De coprimaire eindpunten waren het percentage patiënten dat klinische remissie bereikte in week 12 en week 52, waarbij klinische remissie was gedefinieerd als een subscore van defecatiefrequentie (*stool frequency* - SF) van 0 (of 1 met een afname van  $\geq 1$  punt ten opzichte van de uitgangswaarde), een RB-subscore van 0 en een ES  $\leq 1$  (met uitzondering van brosheid). De secundaire eindpunten waren het percentage patiënten dat endoscopische verbetering, symptomatische remissie, mucosale genezing, klinische respons, corticosteroïdenvrije klinische remissie en aanhoudende klinische remissie bereikte. De primaire analyse werd uitgevoerd in week

12 en week 52 bij patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte, gedefinieerd als mMS 5 tot en met 9 (zie tabel 2).

Van de 433 gerandomiseerde patiënten voltooiden 91,7% en 86,1% van de patiënten respectievelijk de etrasimod- en placebogroep in week 12. Vanaf week 12 konden patiënten met geen verbetering ten opzichte van baseline of die aan de criteria voor ziekteverergering voldeden, op besluit van de onderzoeker stoppen en konden zij continueren in een open-label extensieonderzoek. In dit “treat-through”-onderzoek voltooiden 55,7% en 31,9% respectievelijk de etrasimod- en placebogroep in week 52 van de behandeling.

Een significant hoger percentage patiënten dat met etrasimod werd behandeld bereikte klinische remissie, endoscopische verbetering, symptomatische remissie en mucosale genezing in week 12 en week 52, corticosteroïdenvrije klinische remissie en aanhoudende klinische remissie in week 52, vergeleken met de placebogroep (zie tabel 2).

**Tabel 2: Percentage patiënten dat voldoet aan de werkzaamheidseindpunten in week 12 en week 52 in ELEVATE UC 52**

	Placebo N=135		Etrasimod 2 mg N=274		Verschil tussen de behandelingen (95%-BI) <sup>a</sup>
	n	%	n	%	
<b>Eindpunten week 12</b>					
<b>Klinische remissie<sup>b</sup></b>	<b>10</b>	<b>7%</b>	<b>74</b>	<b>27%</b>	<b>20%</b> <b>(13%; 27%)<sup>1</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologics/JAK- remmers	9/93	10%	60/194	31%	
Eerdere blootstelling aan biologics/JAK- remmers	1/42	2%	14/80	18%	
<b>Endoscopische verbetering<sup>c</sup></b>	<b>19</b>	<b>14%</b>	<b>96</b>	<b>35%</b>	<b>21%</b> <b>(13%; 29%)<sup>1</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologics/JAK- remmers	17/93	18%	76/194	39%	
Eerdere blootstelling aan biologics/JAK- remmers	2/42	5%	20/80	25%	
<b>Symptomatische remissie<sup>d</sup></b>	<b>29</b>	<b>22%</b>	<b>126</b>	<b>46%</b>	<b>25%</b> <b>(15%; 34%)<sup>1</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologics/JAK- remmers	22/93	24%	101/194	52%	
Eerdere blootstelling aan biologics/JAK- remmers	7/42	17%	25/80	31%	
<b>Mucosale genezing<sup>e</sup></b>	<b>6</b>	<b>4%</b>	<b>58</b>	<b>21%</b>	<b>17%</b> <b>(11%; 23%)<sup>1</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologics/JAK- remmers	6/93	7%	47/194	24%	
Eerdere blootstelling aan biologics/JAK- remmers	0/42	0%	11/80	14%	
<b>Klinische respons<sup>f</sup></b>	<b>46</b>	<b>34%</b>	<b>171</b>	<b>62%</b>	<b>28%</b> <b>(19%; 38%)<sup>1</sup></b>

	Placebo N=135		Etrasimod 2 mg N=274		Verschil tussen de behandelingen (95%-BI) <sup>a</sup>
	n	%	n	%	
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	35/93	38%	132/194	68%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	11/42	26%	39/80	49%	
<b>Eindpunten week 52</b>					
<b>Klinische remissie<sup>b</sup></b>	<b>9</b>	<b>7%</b>	<b>88</b>	<b>32%</b>	<b>25%</b> <b>(18%; 32%)<sup>l</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	7/93	8%	71/194	37%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	2/42	5%	17/80	21%	
<b>Endoscopische verbetering<sup>c</sup></b>	<b>14</b>	<b>10%</b>	<b>102</b>	<b>37%</b>	<b>27%</b> <b>(19%; 34%)<sup>l</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	12/93	13%	78/194	40%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	2/42	5%	24/80	30%	
<b>Symptomatische remissie<sup>d</sup></b>	<b>25</b>	<b>19%</b>	<b>119</b>	<b>43%</b>	<b>25%</b> <b>(16%; 34%)<sup>l</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	19/93	20%	97/194	50%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	6/42	14%	22/80	28%	
<b>Mucosale genezing<sup>e</sup></b>	<b>11</b>	<b>8%</b>	<b>73</b>	<b>27%</b>	<b>18%</b> <b>(11%; 25%)<sup>l</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	10/93	11%	55/194	28%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	1/42	2%	18/80	23%	
<b>Klinische respons<sup>f</sup></b>	<b>31</b>	<b>23%</b>	<b>132</b>	<b>48%</b>	<b>25%</b> <b>(16%; 34%)<sup>l</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	25/93	27%	103/194	53%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	6/42	14%	29/80	36%	
<b>Aanhoudende klinische remissie<sup>g</sup></b>	<b>3</b>	<b>2%</b>	<b>49</b>	<b>18%</b>	<b>16%</b> <b>(11%; 21%)<sup>k</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	2/93	2%	41/194	21%	



	Placebo N=135		Etrasimod 2 mg N=274		Verschil tussen de behandelingen (95%-BI) <sup>a</sup>
	n	%	n	%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	1/42	2%	8/80	10%	
<b>Corticosteroidenvrije klinische remissie<sup>b</sup></b>	<b>9</b>	<b>7%</b>	<b>88</b>	<b>32%</b>	<b>25%</b> <b>(18%; 32%)<sup>1</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	7/93	8%	71/194	37%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	2/42	5%	17/80	21%	
<b>Corticosteroidenvrije klinische remissie bij patiënten behandeld met corticosteroiden bij aanvang van het onderzoek<sup>i</sup></b>	<b>3/40</b>	<b>8%</b>	<b>27/87</b>	<b>31%</b>	<b>23%</b> <b>(10%; 36%)<sup>1</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	2/26	8%	22/59	37%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	1/14	7%	5/28	18%	
<b>Corticosteroidenvrije symptomatische remissie<sup>j</sup></b>	<b>25</b>	<b>19%</b>	<b>119</b>	<b>43%</b>	<b>25%</b> <b>(16%; 34%)<sup>1</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	19/93	20%	97/194	50%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	6/42	14%	22/80	28%	
<b>Corticosteroidenvrije endoscopische verbetering<sup>k</sup></b>	<b>14</b>	<b>10%</b>	<b>101</b>	<b>37%</b>	<b>26%</b> <b>(19%; 34%)<sup>1</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	12/93	13%	78/194	40%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	2/42	5%	23/80	29%	

<sup>a</sup> Verschil tussen de behandelingen (gecorrigeerd voor stratificatiefactoren van eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers, corticosteroidengebruik bij aanvang van het onderzoek, en mMS-groep bij aanvang van het onderzoek).

<sup>b</sup> Klinische remissie was gedefinieerd als een SF-subscore van 0 (of 1 met een afname van  $\geq 1$  punt ten opzichte van de uitgangswaarde), een RB-subscore van 0 en een ES  $\leq 1$  (met uitzondering van brosheid).

<sup>c</sup> Endoscopische verbetering was gedefinieerd als ES  $\leq 1$  (met uitzondering van brosheid).

<sup>d</sup> Symptomatische remissie was gedefinieerd als een SF-subscore van 0 (of 1 met een afname van  $\geq 1$  punt ten opzichte van de uitgangswaarde) en een RB-subscore van 0.

<sup>e</sup> Mucosale genezing was gedefinieerd als ES  $\leq 1$  (met uitzondering van brosheid) met histologische remissie (Geboes-indexscore  $< 2,0$ , hetgeen wijst op geen neutrofielen in de epitheliale crypten of lamina propria, geen toename van eosinofielen en geen vernietiging van crypten, geen erosies, ulceraties of granulatiweefsel).

<sup>f</sup> Klinische respons was gedefinieerd als een afname van  $\geq 2$  punten en  $\geq 30\%$  ten opzichte van de uitgangswaarde in mMS, en een afname van  $\geq 1$  punt ten opzichte van de uitgangswaarde in de RB-subscore of een absolute RB-subscore van  $\leq 1$ .

<sup>g</sup> Aanhoudende klinische remissie was gedefinieerd als een klinische remissie in zowel week 12 als week 52.

<sup>h</sup> Corticosteroïdenvrije klinische remissie was gedefinieerd als klinische remissie in week 52 zonder corticosteroïden te krijgen gedurende ten minste 12 weken onmiddellijk vóór week 52.

<sup>i</sup> Corticosteroïdenvrije klinische remissie bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek werden behandeld met corticosteroïden, was gedefinieerd als klinische remissie in week 52 zonder corticosteroïden te krijgen gedurende ten minste 12 weken onmiddellijk vóór week 52 bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek met corticosteroïden werden behandeld.

<sup>j</sup> Corticosteroïdenvrije symptomatische remissie was gedefinieerd als een SF-subscore van 0 (of 1 met een afname van  $\geq 1$  punt ten opzichte van de uitgangswaarde) en een RB-subscore van 0 gedurende ten minste 12 weken onmiddellijk vóór week 52.

<sup>k</sup> Corticosteroïdenvrije endoscopische verbetering was gedefinieerd als  $ES \leq 1$  (met uitzondering van brosheid) gedurende ten minste 12 weken onmiddellijk vóór week 52.

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

#### Aanvullende analyse van mMS 4

De werkzaamheidsresultaten bij patiënten met een mMS van 4 (waaronder  $ES \geq 2$  en RB-subscore  $\geq 1$ ) kwamen overeen met de resultaten van de primaire analyse.

#### Geïsoleerde proctitis

Het percentage patiënten met geïsoleerde proctitis bij aanvang van het onderzoek dat werd behandeld met etrasimod en dat klinische remissie bereikte in week 12 en week 52, was hoger dan in de placebogroep (respectievelijk 46% versus 29% en 42% versus 14%).

#### Vroeg optreden van symptomatische verbetering

In week 2 (eerste onderzoeksbezoek) was het percentage patiënten dat met etrasimod werd behandeld en symptomatische remissie bereikte, hoger dan in de placebogroep (16% versus 11%). In week 4 bereikte een groter deel van de patiënten behandeld met etrasimod dan behandeld met placebo (11 versus 4%) volledige symptomatische remissie, gedefinieerd als een SF-subscore van 0 en RB-score van 0.

#### Endoscopische en histologische beoordeling

Normalisering van het endoscopische beeld van de mucosa (endoscopische remissie) was gedefinieerd als een ES van 0. Het percentage patiënten dat met etrasimod werd behandeld en endoscopische remissie bereikte in week 12, week 52 en in zowel week 12 als week 52 was hoger dan in de placebogroep (respectievelijk 15% versus 4%, 26% versus 6% en 11% versus 2%).

Het percentage patiënten dat met etrasimod werd behandeld en endoscopische remissie en een histologische Geboes-score  $< 2,0$  (wijzend op geen neutrofielen in de crypten of lamina propria en geen toename van eosinofielen, geen vernietiging van crypten, geen erosies, ulceraties of granulatiweefsel) bereikte, was in week 12 en week 52 hoger dan in de placebogroep (respectievelijk 11% versus 2% en 18% versus 5%).

#### Buikpijn en ontlastingsaandrang

In week 12 was het percentage patiënten dat met etrasimod werd behandeld en geen buikpijn had en geen ontlastingsaandrang hoger dan in de placebogroep (respectievelijk 27% versus 13% en 19% versus 7%). In week 52 was het percentage patiënten dat met etrasimod werd behandeld en geen buikpijn had en geen ontlastingsaandrang hoger dan in de placebogroep (respectievelijk 22% versus 7% en 19% versus 8%).

#### Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Patiënten die werden behandeld met etrasimod lieten een grotere verbetering in de totale IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)-score ten opzichte van de uitgangsscore zien dan patiënten die met placebo werden behandeld. De veranderingen in de totale IBDQ-score in week 12 ten opzichte van de uitgangsscore met etrasimod vergeleken met placebo bedroegen respectievelijk 42,8 en 27,4. De veranderingen in de totale IBDQ-score in week 52 ten opzichte van de uitgangsscore vergeleken met placebo bedroegen respectievelijk 55,8 en 38,1.

## ELEVATE UC 12

In ELEVATE UC 12 werden in totaal 354 patiënten in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar eenmaal daags 2 mg oraal toegediende etrasimod of placebo.

Bij aanvang van het onderzoek hadden de geïncludeerde patiënten een mediane mMS van 7, met 5,6% van de patiënten een mMS van 4, 67% een mMS van 5 tot 7 (matig actieve ziekte) en 27,4% een mMS van >7 (ernstig actieve ziekte). Acht procent (8%) van de geïncludeerde patiënten had geïsoleerde proctitis. In totaal 33% van de patiënten was eerder blootgesteld geweest aan biologicals/JAK-remmers; in totaal 18% van de patiënten was blootgesteld geweest aan >1 biological/JAK-remmers en 12% van de patiënten was eerder blootgesteld geweest aan anti-integrinen. Bij aanvang van het onderzoek kreeg 83% van de patiënten orale aminosalicylaten en 28% van de patiënten orale corticosteroiden.

Van de 354 gerandomiseerde patiënten voltooiden 89,5% en 88,8% van de patiënten respectievelijk de etrasimod- en placebogroep in week 12.

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat klinische remissie bereikte in week 12. De secundaire eindpunten waren het percentage patiënten dat endoscopische verbetering, symptomatische remissie, mucosale genezing en klinische respons bereikte in week 12. De primaire analyse werd uitgevoerd in week 12 bij patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte, gedefinieerd als mMS 5 tot en met 9 (zie tabel 3).

Een significant groter aantal patiënten dat met etrasimod werd behandeld bereikte klinische remissie, endoscopische verbetering, symptomatische remissie en mucosale genezing in week 12 vergeleken met de placebogroep (zie tabel 3).

**Tabel 3: Percentage patiënten dat voldoet aan de werkzaamheidseindpunten in week 12 in ELEVATE UC 12**

Eindpunten	Placebo N=112		Etrasimod 2 mg N=222		Verschil tussen de behandelingen (95%-BI) <sup>a</sup>
	n	%	n	%	
<b>Klinische remissie<sup>b</sup></b>	<b>17</b>	<b>15%</b>	<b>55</b>	<b>25%</b>	<b>10%</b> <b>(1%; 18%)<sup>g</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	12/74	16%	41/148	28%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	5/38	13%	14/74	19%	
<b>Endoscopische verbetering<sup>c</sup></b>	<b>21</b>	<b>19%</b>	<b>68</b>	<b>31%</b>	<b>12%</b> <b>(3%; 21%)<sup>g</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	14/74	19%	51/148	35%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	7/38	18%	17/74	23%	
<b>Symptomatische remissie<sup>d</sup></b>	<b>33</b>	<b>30%</b>	<b>104</b>	<b>47%</b>	<b>17%</b> <b>(7%; 28%)<sup>g</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK- remmers	23/74	31%	73/148	49%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	10/38	26%	31/74	42%	
<b>Mucosale genezing<sup>e</sup></b>	<b>10</b>	<b>9%</b>	<b>36</b>	<b>16%</b>	<b>7%</b> <b>(1%; 14%)<sup>g</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-	8/74	11%	28/148	19%	

remmers					
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	2/38	5%	8/74	11%	
<b>Klinische respons<sup>f</sup></b>	<b>46</b>	<b>41%</b>	<b>138</b>	<b>62%</b>	<b>21% (10%; 32%)<sup>h</sup></b>
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	32/74	43%	97/148	66%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	14/38	37%	41/74	55%	

<sup>a</sup> Verschil tussen de behandelingen (gecorrigeerd voor stratificatiefactoren van eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers, corticosteroïdengebruik bij aanvang van het onderzoek, en mMS-groep bij aanvang van het onderzoek).

<sup>b</sup> Klinische remissie was gedefinieerd als een SF-subscore van 0 (of 1 met een afname van  $\geq 1$  punt ten opzichte van de uitgangswaarde), een RB-subscore van 0 en een ES  $\leq 1$  (met uitzondering van brosheid).

<sup>c</sup> Endoscopische verbetering was gedefinieerd als ES  $\leq 1$  (met uitzondering van brosheid).

<sup>d</sup> Symptomatische remissie was gedefinieerd als een SF-subscore van 0 (of 1 met een afname van  $\geq 1$  punt ten opzichte van de uitgangswaarde) en een RB-subscore van 0.

<sup>e</sup> Mucosale genezing was gedefinieerd als ES  $\leq 1$  (met uitzondering van brosheid) met histologische remissie (Geboes-indexscore  $< 2,0$ , hetgeen wijst op geen neutrofielen in de epitheliale crypten of lamina propria, geen toename van eosinofielen, en geen vernietiging van crypten, geen erosies, ulceraties of granulatieweefsel).

<sup>f</sup> Klinische respons was gedefinieerd als een afname van  $\geq 2$  punten en  $\geq 30\%$  ten opzichte van de uitgangswaarde in mMS, en een afname van  $\geq 1$  punt ten opzichte van de uitgangswaarde in de RB-subscore of een absolute RB-subscore van  $\leq 1$ .

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

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

#### Aanvullende analyse van mMS 4

De werkzaamheidsresultaten bij patiënten met een mMS van 4 (waaronder ES  $\geq 2$  en RB-subscore  $\geq 1$ ) kwamen overeen met de resultaten van de primaire analyse.

#### Geïsoleerde proctitis

Een groter aantal patiënten met geïsoleerde proctitis bij aanvang van het onderzoek dat werd behandeld met etrasimod bereikte klinische remissie in week 12 vergeleken met de placebogroep (39% versus 8%).

#### Vroeg optreden van symptomatische verbetering

In week 4 bereikte een groter aantal patiënten dat met etrasimod werd behandeld vergeleken met de placebogroep symptomatische remissie (28% versus 16%) en complete symptomatische remissie (12% versus 4%) gedefinieerd als een SF-subscore van 0 en RB-subscore van 0.

#### Endoscopische en histologische beoordeling

Normalisering van het endoscopische beeld van de mucosa (endoscopische remissie) was gedefinieerd als een ES van 0. Het percentage patiënten dat werd behandeld met etrasimod en dat endoscopische remissie bereikte in week 12 was hoger dan in de placebogroep (17% versus 8%).

Het percentage patiënten dat met etrasimod werd behandeld en endoscopische remissie en een histologische Geboes-score  $< 2,0$  (wijzend op geen neutrofielen in de crypten of lamina propria en geen toename van eosinofielen, geen vernietiging van crypten, geen erosies, ulceraties of granulatieweefsel) bereikte, was in week 12 hoger dan in de placebogroep (10% versus 5%).

### Buikpijn en ontlastingsaandrang

In week 12 was het percentage patiënten dat met etrasimod werd behandeld en geen buikpijn had hoger dan in de placebogroep (respectievelijk 32% versus 18%). Het percentage patiënten dat met etrasimod werd behandeld en dat geen ontlastingsaandrang had was ook hoger dan in de placebogroep (respectievelijk 21% versus 12%).

### Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Patiënten die werden behandeld met etrasimod lieten een grotere verbetering in de totale IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*)-score ten opzichte van de uitgangsscore zien dan patiënten die met placebo werden behandeld. De verandering in de totale IBDQ-score in week 12 ten opzichte van de uitgangsscore bedroegen respectievelijk 47,5 voor etrasimod en 30,2 voor placebo.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met etrasimod in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met CU (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na enkelvoudige orale toediening van etrasimod namen de  $C_{max}$  en AUC in het onderzochte dosisbereik (0,1 mg tot 5 mg) ongeveer dosisproportioneel toe. Na meervoudige toediening namen de gemiddelde  $C_{max}$  en AUC iets meer dan dosisproportioneel toe van 0,7 mg tot 2 mg. Steady-state plasmaconcentraties worden bereikt binnen 7 dagen na eenmaaldaagse toediening van 2 mg, met een gemiddelde  $C_{max}$  van 113 ng/ml en  $AUC_{tau}$  van 2.163 u\*ng/ml. De geschatte steady-state accumulatieverhouding van etrasimod varieert van ongeveer het twee- tot drievoudige. De farmacokinetiek van etrasimod is bij gezonde proefpersonen en proefpersonen met CU vergelijkbaar.

### Absorptie

De tijd ( $T_{max}$ ) om de maximale plasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) te bereiken na orale toediening van orale farmaceutische vormen van etrasimod met onmiddellijke afgifte bedraagt ongeveer 4 uur (spreiding 2 tot 8 uur). De absorptie van etrasimod is uitgebreid, gebaseerd op de hoge mate van permeabiliteit en waarneming van relatief weinig intacte etrasimod die in de feces wordt uitgescheiden (11,2% van de toegediende radioactieve dosis).

### Effect van voedsel

Inname van voedsel kan resulteren in een iets vertraagde absorptie (de mediane  $T_{max}$  nam toe na 2 uur). Voedsel heeft geen effect op metingen van de blootstelling aan etrasimod ( $C_{max}$  en AUC); daarom kan etrasimod onafhankelijk van de maaltijden worden toegediend.

### Distributie

Etrasimod verdeelt zich naar lichaamsweefsels met een gemiddeld oraal distributievolume ( $V_z/F$ ) van 66 l. Etrasimod wordt in hoge mate gebonden aan humane plasma-eiwitten (97,9%), voornamelijk albumine, en wordt hoofdzakelijk verdeeld in de plasmafractie van volledig bloed met een bloed-plasmaverhouding van 0,7.

### Biotransformatie

Etrasimod wordt uitgebreid gemetaboliseerd via CYP2C8 (38%), CYP2C9 (37%) en CYP3A4 (22%), met geringe bijdragen via CYP2C19 en CYP2J2. De belangrijkste circulerende componenten in plasma is onveranderd etrasimod en de belangrijkste metabolieten M3 en M6. Etrasimod draagt het grootste deel bij aan de SIP-farmacologie (>90%). Etrasimod wordt uitgebreid gemetaboliseerd door oxidatie, dehydrogenatie en conjugatie door UGT's en sulfotransferasen.

Etrasimod is geen substraat van P-gp-, BCRP-, OATP1B1/3-, OAT1/3- of OCT1/2-transporteiwitten. Het is onwaarschijnlijk dat geneesmiddelen die remmers van deze transporteiwitten zijn invloed hebben op de farmacokinetiek van etrasimod.

### Eliminatie

Na orale toediening bedroeg de schijnbare steady-state orale klaring (CL/F) ongeveer 1 l/u. De gemiddelde effectieve plasma-eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van etrasimod bedraagt ongeveer 30 uur.

### *Excretie*

Etrasimod wordt voornamelijk uitgescheiden via de lever, waarbij 82% van een totale radioactieve dosis in de feces wordt teruggevonden en 4,89% in de urine. Onveranderde etrasimod werd alleen aangetroffen in de feces, maar niet in de urine.

### Effect van etrasimod op andere geneesmiddelen

*In-vitro*-onderzoeken geven aan dat de kans klein is dat etrasimod bij de aanbevolen dosering van eenmaal daags 2 mg klinisch relevante interacties voor CYP of membraantransporteiwitten vertoont.

### Farmacokinetiek in specifieke patiëntengroepen

#### *Verminderde nierfunctie*

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie, aangezien de  $C_{max}$  en AUC bij proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie en proefpersonen met een normale nierfunctie vergelijkbaar waren (zie rubriek 4.2). In het ernstig verminderde nierfunctie-cohort zaten 2 proefpersonen met een eGFR  $\leq 29$  ml/min (niet op hemodialyse) en 6 proefpersonen met terminaal nierfalen die hemodialyse ontvingen voor de toediening van etrasimod. De impact van de hemodialyse die uitgevoerd werd na toediening van etrasimod is niet beoordeeld.

#### *Verminderde leverfunctie*

Etrasimod is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2). De totale AUC-parameters voor etrasimod zijn 13%, 29% en 57% hoger bij proefpersonen met respectievelijk een licht, matig en ernstig verminderde leverfunctie, vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie voor de onderzochte enkelvoudige dosis van 2 mg.

#### *Ouderen*

Farmacokinetische populatieanalyses hebben aangetoond dat leeftijd geen effect had op de farmacokinetiek van etrasimod bij patiënten ouder dan 65 jaar ( $n=40$  [3,7%]) van de patiënten hadden een leeftijd van  $\geq 65$  jaar). Er is geen relevant verschil tussen de farmacokinetiek van oudere patiënten en die van jongere patiënten.

#### *Lichaamsgewicht*

De systemische blootstelling aan etrasimod 2 mg bij gewichtsverschillen verandert niet klinisch relevant bij patiënten met een lichaamsgewicht van  $\geq 40$  kg. Bij patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg wordt een ongeveer 1,5-voudige toename van blootstelling voorspeld (zie rubriek 4.2).

#### *Geslacht en etnische herkomst*

Een farmacokinetische populatieanalyse heeft aangetoond dat geslacht en etnische herkomst geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van etrasimod hebben.

### *Kinderen*

Een farmacokinetische populatieanalyse voorspelde vergelijkbare etrasimod-blootstelling bij volwassen en oudere adolescente (16 tot 18 jaar) patiënten met CU.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening van etrasimod aan pediatrische of adolescente patiënten jonger dan 16 jaar.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico van etrasimod voor mensen, met de volgende uitzondering: veranderingen in de linker ventriculaire arteriën (hypertrofie/-hyperplasie, van de tunica media) zijn waargenomen in 3 en 9 maanden durende toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses bij honden bij blootstellingen  $\geq 24$  keer de aanbevolen dosis voor de mens (*recommended human dose* - RHD) op basis van de AUC. De relevantie van deze bevinding voor mensen is onduidelijk. Daarnaast werd de blootstelling aan de meest voorkomende menselijke metaboliëten (M3 en M6) alleen in ratten onderzocht. De relevantie voor mensen is onduidelijk.

#### Vruchtbaarheid en reproductietoxiciteit

Etrasimod had geen invloed op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten tot aan de hoogst geteste dosis, wat duidt op een ongeveer 467-voudige blootstellingsmarge op basis van menselijke systemische blootstelling aan de RHD bij mannen, en 21-voudig bij vrouwen.

Dagelijkse toediening van etrasimod aan drachtige ratten en konijnen tijdens de organogenese resulteerde in verlies na innesteling en een bijbehorend lager aantal levensvatbare foetussen en foetale uitwendige, viscerale en/of skeletale misvormingen en afwijkingen in afwezigheid van maternale toxiciteit. Misvormingen werden al waargenomen bij de laagst geteste dosis bij ratten, waarbij de maternale-plasma-AUC ongeveer 5 maal zo hoog was als die bij mensen bij de RHD. De blootstelling bij de *no-adverse-effect dose* (dosis zonder bijwerkingen - 2 mg/kg/dag) bij konijnen was ongeveer 0,8 maal die bij mensen bij de RHD van 2 mg/dag.

Na dagelijkse orale toediening van etrasimod tijdens de dracht en zoogperiode bij ratten, werden een verlaagd gemiddeld gewicht van de jongen, verminderde levensvatbaarheid van de jongen en een verminderde vruchtbaarheid en reproductieprestaties (vermindering van innestelingen en verhoogd verlies vóór de innesteling) bij F1-jongen waargenomen. De plasmablootstelling (AUC) bij moederdieren bij de laagste geteste dosis was gelijk (1,1 maal) aan die bij mensen bij de RHD. Etrasimod werd aangetroffen in het plasma van F1-jongen, wat wijst op blootstelling aan de melk van het zogende moederdier.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Magnesiumstearaat (E470b)  
Mannitol (E421)  
Microkristallijne cellulose (E460i)  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)

#### Tabletomhulling

Briljantblauw FCF aluminiumlak (E133)  
Indigokarmijn aluminiumlak (E102)  
Tartrazine aluminiumlak (E102)  
Macrogol 4000 (E1521)

Poly (vinylalcohol) (E1203)  
Talk (E553b)  
Titaandioxide (E171)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) afgesloten met een polypropyleen dop, met droogmiddel rechtstreeks in de dop verwerkt. Verpakkingsgrootte van 30 filmomhulde tabletten.

Aluminium blisterstrip gelamineerd aan een folie van georiënteerde polyamine (oPA) en geïntegreerde droogmiddellaag (HDPE/LDPE), met een achterkant van papier/aluminium/LDPE.  
Verpakkingsgrootte van 28 of 98 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:



## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon, BT63 5UA  
Verenigd Koninkrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### • **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### • **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat etrasimod in elke lidstaat op de markt wordt gebracht, moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en de opmaak van het voorlichtingsprogramma, waaronder communicatiemediën, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

Het hoofddoel van het programma is het verhogen van het bewustzijn over de belangrijke vastgestelde en mogelijke risico's van het geneesmiddel, specifiek in verband met macula-oedeem, symptomatische bradycardie (waaronder geleidingsstoornissen), ernstige opportunistische infecties, maligniteit, embryo-foetale toxiciteit, ernstige leverschade en neurologische voorvallen van PRES of convulsie.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar etrasimod op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van wie wordt verwacht dat ze etrasimod voorschrijven, toegang hebben tot/de beschikking krijgen over het volgende voorlichtingspakket:

- Checklist voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Handleiding voor patiënten/verzorgers
- Patiëntenwaarschuwingskaart specifiek voor zwangerschap.

### **Checklist voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg**

De checklist voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moet de volgende belangrijke boodschappen bevatten:

#### *Vóór de eerste dosis*

Lijst van tests en controles die voorafgaand aan de start van de behandeling met Velsipity moeten worden uitgevoerd:

- Een electrocardiogram (ECG) dient verkregen te worden bij alle patiënten om te beoordelen of er bestaande hartafwijkingen zijn.
  - Velsipity mag niet worden gebruikt bij patiënten:
    - die in de voorafgaande 6 maanden een myocardinfarct, instabiele angina pectoris, een beroerte, een transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, of hartfalen van New York Heart Association (NYHA)-klasse III/IV hebben gehad.
    - met een voorgeschiedenis of aanwezigheid van tweedegraads type Mobitz-II of derdegraads atrioventriculair (AV-) blok, sicksinussyndroom of sinoatriaal blok, tenzij de patiënt een functionerende pacemaker heeft.
  - Advies van een cardioloog dient te worden verkregen bij patiënten met symptomatische bradycardie en andere bestaande hartcondities om de algehele baten/risico-verhouding en de meest geschikte monitoringsstrategie te bepalen.
  - Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die beginnen met Velsipity en die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze de hartslag verlagen.
  - Velsipity mag niet gebruikt worden bij patiënten met een actieve infectie of na immunisatie met levend-verzwakte vaccins in de afgelopen 4 weken.
  - Een recent volledig bloedbeeld, waaronder lymfocytentelling, dient te worden verkregen.
    - Velsipity mag niet gebruikt worden bij patiënten met een absolute lymfocytentelling  $<0,2 \times 10^9/L$ .
  - Recente transaminasen- en bilirubinewaarden dienen beschikbaar te zijn.
    - Velsipity mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie.
  - Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest hebben en patiënten moeten voorgelicht worden over de risico's van de foetus. Geef een patiëntenwaarschuwingskaart specifiek voor zwangerschap aan alle vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden.
  - Velsipity mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen. .

- Een oogheelkundige beoordeling van de fundus, waaronder de macula, wordt aanbevolen bij alle patiënten.
  - Patiënten met macula-oedeem mogen Velsipity niet gebruiken.

#### *Bewakingsactiviteiten tijdens en na de behandeling*

- Bij patiënten met een hartslag in rust <50 bpm, tweedegraads AV-blok (type Mobitz-I), of een voorgeschiedenis van een hartinfarct of van hartfalen, wordt monitoring aanbevolen na de eerste dosis:
  - 4 uur durende monitoring op verschijnselen en symptomen van symptomatische bradycardie (waaronder duizeligheid) en elk uur controle van hartslag en bloeddruk. Een ECG voor en aan het eind van deze periode van 4 uur wordt aanbevolen.
- Aanvullende monitoring wordt aanbevolen bij patiënten, indien aan het eind van de vier uur durende periode:
  - de hartslag <45 bpm is.
  - de hartslag de laagste waarde heeft na de dosis, wat erop wijst dat de maximale daling van de hartslag mogelijk nog niet heeft plaatsgevonden.
  - het ECG bewijs toont van een nieuw tweedegraads- of hoger AV-blok.
  - het QTc-interval  $\geq 500$  msec is.
- Aanbeveling voor het regelmatig meten van de bloeddruk gedurende de behandeling.
- Bij het opnieuw starten met de behandeling na een onderbreking van 7 of meer opeenvolgende dagen, kan overwogen worden het baseline-ECG en/of de monitoring te herhalen, afhankelijk van de resultaten van de eerste evaluatie, verandering in de patiëntkenmerken, en duur van de onderbreking.
- Aanbeveling voor periodieke beoordelingen van het volledige bloedbeeld tijdens de behandeling.
- Onderbreking van de behandeling als bij een patiënt een ernstige infectie optreedt.
- Artsen dienen alert te zijn op klinische symptomen of onverklaarde neurologische bevindingen die op PML kunnen wijzen. Indien PML wordt vermoed, dient de behandeling met etrasimod onderbroken te worden totdat PML kan worden uitgesloten door middel van een geschikte diagnostische beoordeling.
- Antineoplastische, immuunmodulerende of immunosuppressieve therapieën (waaronder corticosteroiden) dienen tijdens gelijktijdige toediening met voorzichtigheid te worden gegeven vanwege het risico op additieve effecten op het immuunsysteem tijdens een dergelijke therapie.
- Het gebruik van levend-verzwakte vaccins dient te worden vermeden gedurende ten minste 2 weken na stopzetting van de behandeling met Velsipity.
- Leverenzymen dienen te worden gecontroleerd in maand 1, 3, 6, 9, en 12 van de behandeling en periodiek erna. De behandeling met Velsipity dient te worden gestaakt indien significante leverschade wordt bevestigd.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen – om zwangerschap te vermijden - effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 14 dagen na stopzetting van het gebruik van Velsipity. Testen op zwangerschap dient regelmatig te worden uitgevoerd. Indien een vrouw tijdens de behandeling zwanger wordt, moet het gebruik van Velsipity onmiddellijk worden stopgezet.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus, uveïtis of een onderliggende/gelijktijdig bestaande retinaziekte, dienen regelmatig een oogheelkundige evaluatie te ondergaan. Een oogheelkundige beoordeling dient uitgevoerd te worden bij patiënten die een verandering in zicht ontwikkelen.
- Patiënten dienen gewaarschuwd te worden voor blootstelling aan zonlicht zonder bescherming om de ontwikkeling van cutane maligniteiten te voorkomen. Patiënten mogen niet gelijktijdig fotherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.
- Patiënten dienen voorgelicht te worden over symptomen van PRES. Een volledig lichamelijk en neurologisch onderzoek dient uitgevoerd te worden en een MRI dient overwogen te worden bij patiënten die onverwachte neurologische of psychiatrische symptomen/verschijnselen krijgen of symptomen die wijzen op een verhoging van de intracraniale druk of versnelde

neurologische achteruitgang. De behandeling met Velsipity dient te worden stopgezet indien PRES wordt vermoed.

### **Handleiding voor patiënten/verzorgers**

De handleiding voor patiënten/verzorgers moet de volgende belangrijke boodschappen bevatten:

- Velsipity dient niet te worden gebruikt bij patiënten die in de voorafgaande 6 maanden een myocardinfarct, instabiele angina pectoris, een beroerte, een transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, of hartfalen van *New York Heart Association* (NYHA)-klasse III/IV hebben gehad, of een voorgeschiedenis of aanwezigheid van tweedegraads type Mobitz-II of derdegraads atrioventriculair (AV-) blok, sick sinus syndroom of sinoatriaal blok, tenzij de patiënt een functionerende pacemaker heeft.
- Patiënten dienen een baseline ECG te krijgen voor het ontvangen van de eerste dosis.
- Bij patiënten die bepaalde hartaandoeningen hebben, dient de hartslag gedurende 4 uur na de eerste dosis Velsipity gemonitord te worden op verschijnselen en symptomen van symptomatische bradycardie (waaronder duizeligheid), waaronder elk uur een meting van de pols en bloeddruk. Een ECG voor en na de 4 uur durende monitoring dient ook uitgevoerd te worden voor deze patiënten.
- Patiënten dienen hun behandelend arts te informeren als de behandeling met Velsipity gedurende 7 of meer opeenvolgende dagen wordt onderbroken, aangezien in dat geval een nieuw hartonderzoek nodig kan zijn voordat de behandeling opnieuw wordt gestart.
- Informatie om direct symptomen te rapporteren die wijzen op een lage hartslag (waaronder duizeligheid, vertigo, misselijkheid, of hartkloppingen) wanneer gestart wordt met Velsipity. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hartslag verlagen. Patiënten dienen elke arts die ze bezoeken te vertellen dat ze behandeld worden met Velsipity.
- Beschrijving van verschijnselen/symptomen van infecties die de patiënt tijdens en na de behandeling moet kennen, zodat hij/zij medische hulp kan inroepen van zijn/haar beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.
- Beschrijving van verschijnselen/symptomen van ernstige leverschade die de patiënt moet kennen, waaronder onverklaarde misselijkheid, braken, buikpijn, vermoeidheid, anorexie of geelzucht en/of donkere urine.
- Velsipity mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen.
  - Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste 14 dagen na stopzetting van de behandeling met Velsipity.
  - Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten voorafgaand aan de start van de behandeling met Velsipity een negatieve zwangerschapstest hebben. Patiënten dienen hun arts onmiddellijk op de hoogte te brengen als ze zwanger worden terwijl ze Velsipity gebruiken. Testen op zwangerschap dient regelmatig te worden uitgevoerd.
- Beschrijving van risicofactoren voor en verschijnselen/symptomen van macula-oedeem en de noodzaak om medische hulp in te roepen als er symptomen ontstaan.
- Informeren dat ze hun arts op de hoogte moeten brengen als er verdachte huidlaesies worden waargenomen en dat blootstelling aan zonlicht en ultraviolet (UV) licht beperkt moet blijven door beschermende kleding te dragen en regelmatig zonnebrandcrème op te smeren (met een hoge zonbeschermingsfactor).
- Beschrijving van verschijnselen/symptomen van PRES en PML die de patiënt moet kennen, waaronder het ontstaan van ernstige hoofdpijn, een verward gevoel, of het krijgen van toevallen en verlies van het gezichtsvermogen.

### **Patiëntenwaarschuwingskaart specifiek voor zwangerschap**

De patiëntenwaarschuwingskaart specifiek voor zwangerschap (voor vrouwen die zwanger kunnen worden) dient de volgende belangrijke boodschappen te bevatten:

- Velsipity is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen vanwege het embryo-toxisch potentieel.

- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest hebben voordat er begonnen wordt met de behandeling, en effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste 14 dagen na de stopzetting van de behandeling.
- Testen op zwangerschap dient regelmatig te worden uitgevoerd.
- Indien een vrouw tijdens de behandeling zwanger wordt, moet het gebruik van Velsipity onmiddellijk worden stopgezet en dienen vervolgonderzoeken te worden uitgevoerd.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Velsipity 2 mg filmomhulde tabletten  
etrasimod

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat etrasimod arginine, overeenkomend met 2 mg etrasimod.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat tartrazine.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Velsipity 2 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Velsipity 2 mg filmomhulde tabletten  
etrasimod

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat etrasimod arginine, overeenkomend met 2 mg etrasimod.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat tartrazine.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Velsipity 2 mg filmomhulde tabletten  
etrasimod

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Logo vergunninghouder

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Velsipity 2 mg filmomhulde tabletten** etrasimod

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als aanvulling op deze bijsluiter zal uw arts u een patiëntenwaarschuwingskaart geven. Deze kaart bevat belangrijke informatie over de veiligheid. Het is belangrijk dat u op de hoogte bent van deze informatie. Houd deze patiëntenwaarschuwingskaart bij u.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Velsipity en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Velsipity en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Velsipity bevat de werkzame stof etrasimod die behoort tot een groep geneesmiddelen die bekend staat als sfgosine-1-fosfaatreceptormodulatoren.

Velsipity is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (CU). Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de dikke darm. Als u colitis ulcerosa heeft, zal u eerst andere geneesmiddelen hebben gekregen. Als u niet goed genoeg reageert op deze geneesmiddelen of ze niet kunt gebruiken, is het mogelijk dat u Velsipity krijgt om de klachten en verschijnselen van deze ziekte te verminderen.

De werkzame stof van Velsipity, etrasimod, voorkomt dat lymfocyten (een type witte bloedcel) vanuit de lymfeklieren (een deel van het immuunsysteem van het lichaam dat lymfocyten bevat) in het bloed komen. Deze lymfocyten zijn betrokken bij de ontsteking die in verband wordt gebracht met de ontwikkeling van colitis ulcerosa. Door het aantal lymfocyten dat in het bloed circuleert rond de dikke darm te verminderen, helpt etrasimod de darmontsteking en de symptomen die met de ziekte gepaard gaan, te verminderen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.



- Uw zorgverlener heeft u verteld dat u een ernstig verzwakt immuunsysteem heeft.
- U heeft in de afgelopen 6 maanden een hartaanval, instabiele angina pectoris (pijn op de borst veroorzaakt door onderbrekingen van de bloedtoevoer van het hart in rust of zonder duidelijke reden), een beroerte, een transiënte ischemische aanval (TIA, ook bekend als een mini-beroerte), of bepaalde typen ernstig hartfalen gehad.
- U heeft bepaalde typen van een onregelmatige hartslag (aritmie). Uw arts zal uw hart voor de start van de behandeling controleren.
- U heeft een ernstige actieve infectie of een actieve chronische infectie zoals hepatitis (ontsteking van de lever) of tuberculose.
- U heeft kanker.
- U heeft ernstige leverproblemen.
- U bent zwanger of u bent een vrouw die zwanger kan worden en geen effectieve anticonceptie gebruikt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als:

- u een trage hartslag heeft of als u geneesmiddelen die uw hartslag vertragen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt (zoals bètablokkers of calciumkanaalblokkers),
- u ooit een beroerte heeft gehad of een andere ziekte die te maken had met de bloedvaten in de hersenen,
- u problemen met uw lever heeft,
- u een infectie heeft,
- u een laag aantal lymfocyten (een type witte bloedcel) heeft,
- u kort geleden bent gevaccineerd of van plan bent u te laten vaccineren,
- u ooit problemen met uw gezichtsvermogen of andere verschijnselen van vochtophoping achter in uw oog heeft gehad,
- u een oogontsteking heeft,
- u suikerziekte (diabetes) heeft (wat problemen met uw ogen kan veroorzaken),
- u een hoge bloeddruk heeft,
- u een ernstige longziekte heeft, zoals longfibrose (longschade met littekenweefsel en verdikking), astma of chronische obstructieve longziekte (een type longziekte gekenmerkt door blijvende schade van het longweefsel).

### Trage hartslag en onregelmatig hartritme

Voordat u met dit middel begint, zal uw arts uw hart controleren met behulp van een electrocardiogram (ECG; een onderzoek naar de elektrische activiteit van het hart). Dit wordt gedaan omdat Velsipity een tijdelijke verlaging van de hartslag en andere hartritmestoornissen kan veroorzaken wanneer gestart wordt met de behandeling. Als dit gebeurt, kunt u zich duizelig of moe voelen, of zich bewust worden van uw hartslag, of uw bloeddruk kan dalen. Als deze effecten ernstig zijn, vertel dit dan aan uw arts, omdat u mogelijk onmiddellijk behandeling nodig heeft. Als u 7 opeenvolgende dagen of meer met de behandeling gestopt bent geweest en u wilt opnieuw met de behandeling starten, kan het zijn dat uw arts uw hart opnieuw controleert met behulp van een ECG.

Als u bepaalde hartaandoeningen heeft, zal uw arts u ook tijdens de eerste 4 uur na uw eerste dosis controleren. Uw arts zal u ook vragen om 4 uur in het ziekenhuis of de kliniek te blijven en zal uw pols en bloeddruk elk uur meten nadat u de eerste dosis Velsipity heeft ingenomen. U moet een ECG hebben gehad voorafgaand aan de eerste dosis van dit middel en na de 4 uur durende controleperiode. Als u na de 4 uur durende controleperiode een langzame of dalende hartslag heeft, of als uw ECG afwijkingen laat zien, kan het zijn dat u voor een langere periode gecontroleerd wordt totdat de symptomen verdwenen zijn.

### Hoge bloeddruk

Omdat Velsipity uw bloeddruk kan verhogen, zal uw arts uw bloeddruk regelmatig willen controleren.

### Infecties

Dit middel verlaagt het aantal witte bloedcellen in uw bloed (in het bijzonder het aantal lymfocyten). Witte bloedcellen bestrijden infecties. Zolang u dit middel gebruikt (en gedurende ongeveer 2 weken nadat u ermee stopt), bestaat de kans dat u gemakkelijker infecties krijgt, en een infectie die u al heeft kan erger worden. Neem contact op met uw arts als u een infectie ontwikkelt. Als u denkt een infectie te hebben, koorts heeft, het gevoel heeft griep te hebben, gordelroos heeft of hoofdpijn heeft die gepaard gaat met een stijve nek, met gevoeligheid voor licht, misselijkheid, huiduitslag, en/of verwardheid of toevallen (stuipen), neem dan direct contact op met uw arts, omdat dit mogelijk ernstig en levensbedreigend is. Dit kunnen namelijk symptomen zijn van hersenvliesontsteking en/of hersenontsteking veroorzaakt door een schimmel of herpesvirusinfectie.

Gevalen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gemeld met geneesmiddelen die vergelijkbaar zijn met Velsipity. PML is een zeldzame virusinfectie van de hersenen die kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden. Verschijnselen van PML zijn een stoornis van het gezichtsvermogen, erger wordende zwakte, onhandigheid, geheugenverlies of verwardheid. Als u een van deze verschijnselen krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Uw arts zal nadere onderzoeken overwegen om uw toestand te evalueren en zal u laten stoppen met dit middel als PML wordt bevestigd.

#### Macula-oedeem

Dit middel kan een probleem met uw gezichtsvermogen veroorzaken dat macula-oedeem wordt genoemd. Dit is een zwellings van de macula, het centrale deel van de retina achterin het oog. Uw arts zal uw zicht controleren rond het moment dat u start met dit middel en op elk moment dat u merkt dat uw zicht verandert gedurende uw behandeling. Breng uw arts op de hoogte in geval van veranderingen in uw gezichtsvermogen. Het risico op het ontwikkelen van macula-oedeem is groter als u diabetes, uveïtis (ontsteking van de uvea, de laag onder het wit van de oogbal) of bepaalde andere oogproblemen heeft. Als u hieraan voldoet, zal uw arts uw gezichtsvermogen controleren rond het moment dat u start met dit middel en regelmatig gedurende de behandeling.

Bel uw arts onmiddellijk als u een van het volgende heeft:

- wazigheid of schaduwen in het midden van uw zicht,
- een blinde vlek in het midden van uw zicht,
- gevoeligheid voor licht,
- ongewoon gekleurd (getint) zicht.

#### Kanker

Dit middel verzwakt uw immuunsysteem. Dit verhoogt uw risico op het ontwikkelen van kanker, in het bijzonder huidkanker. Er zijn vormen van huidkanker gemeld tijdens het gebruik van geneesmiddelen die vergelijkbaar zijn met Velsipity. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u huidknobbeltjes waarneemt (bijvoorbeeld glimmende parelachtige knobbeltjes), of plekken of open zweren die niet binnen enkele weken genezen. Symptomen van huidkanker kunnen bestaan uit abnormale groei of veranderingen van het huidweefsel (bijvoorbeeld ongebruikelijke moedervlekken) met een verandering in kleur, vorm, of grootte in de loop van de tijd. Aangezien er een risico op huidkanker bestaat, moet u uw blootstelling aan zonlicht en ultravioletlicht (uv-straling) beperken door beschermende kleding te dragen en regelmatig een zonnebrandcrème (met een hoge zonbeschermingsfactor) op de huid aan te brengen.

#### Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) is een aandoening waarbij de hersenen opzwellen. PRES-symptomen zijn onder andere hoofdpijn, veranderingen van het gezichtsvermogen, verminderd bewustzijn, verwardheid, en epileptische aanvallen (insulten). Als u een van deze symptomen krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

#### Vaccinaties

Als u een vaccin moet krijgen, vraag dan eerst uw arts om advies. Het is mogelijk dat vaccins tijdens uw behandeling met Velsipity niet zo goed werken als zou moeten. U wordt geadviseerd ervoor te zorgen dat u alle aanbevolen vaccinaties heeft gehad voordat u begint met de behandeling.

Zogenaamde levende vaccins kunnen de infectie uitlokken die ze eigenlijk zouden moeten voorkomen en moeten daarom minimaal 4 weken voor de start van de behandeling worden gegeven, of minimaal 2 weken nadat u bent gestopt met het gebruik van Velsipity.

#### Leverfunctietest

Dit middel kan uw leverfunctie beïnvloeden. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende symptomen krijgt: gele verkleuring van uw huid of van het wit van uw ogen, abnormale donkere urine (bruin van kleur), pijn aan de rechterkant van uw maagstreek (buik), vermoeidheid, minder eetlust dan normaal of onverklaarde misselijkheid en braken.

Voor, tijdens en na de behandeling zal uw arts bloedtests aanvragen om uw leverfunctie te controleren.

#### Longproblemen

Dit middel kan uw longfunctie beïnvloeden. Patiënten met ernstige longproblemen hebben een grotere kans op het ontwikkelen van deze bijwerkingen.

#### Andere behandelingen voor colitis ulcerosa

Uw arts zal u doorgaans adviseren te stoppen met andere behandelingen voor colitis ulcerosa, met uitzondering van corticosteroiden (zoals cortison) en mesalazine. Sommige geneesmiddelen voor colitis ulcerosa kunnen ook voor andere aandoeningen gebruikt worden. Vertel uw arts over alle andere geneesmiddelen die u gebruikt. Als u overstapt van de vorige behandeling, kan het risico op infectie enige tijd verhoogd zijn vanwege het risico op extra immunosuppressieve effecten. Gebruik geen andere middelen die de afweer onderdrukken, tenzij uw arts u dat heeft gezegd.

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap kan schadelijk zijn voor de ongeboren baby. Voordat u met de behandeling begint, zal uw arts het risico aan u uitleggen en u vragen een zwangerschapstest te doen om er zeker van te zijn dat u niet zwanger bent. Uw arts zal u een patiëntenwaarschuwingskaart geven waarop wordt uitgelegd dat u niet zwanger mag worden terwijl u dit middel gebruikt. Er wordt ook uitgelegd wat u moet doen om te vermijden dat u zwanger wordt terwijl u dit middel gebruikt. U moet effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minimaal 14 dagen na stopzetting van de behandeling (zie 'Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding' in rubriek 2).

Als een van deze dingen op u van toepassing is, vertel het dan uw arts of apotheker voordat u dit middel gaat gebruiken.

#### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar. De reden is dat dit middel niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep.

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Neemt u naast Velsipity nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. De reden is dat Velsipity invloed kan hebben op de manier waarop sommige andere geneesmiddelen werken. Bovendien kunnen sommige andere geneesmiddelen een invloed hebben op de manier waarop Velsipity werkt.

Vertel het vooral aan uw arts of apotheker als u een of meer van de volgende geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt:

- Geneesmiddelen om uw hartslag en bloeddruk onder controle te houden (bètablokkers en calciumkanaalblokkers); gebruik van deze geneesmiddelen kan het effect van Velsipity op een onregelmatige hartslag versterken.
- Geneesmiddelen om uw hartritme (antiaritmica) of om uw hartslag onder controle te houden.
- Geneesmiddelen die uw immuunsysteem beïnvloeden; gebruik van deze geneesmiddelen met Velsipity kan het immuunsysteem verzwakken.

- Vaccins; als u een vaccin moet krijgen, bespreek dit dan met uw arts. U mag Velsipity in ieder geval niet gebruiken in de 2 weken voorafgaand aan een vaccinatie. Als u een levend vaccin krijgt, mag u daarna minimaal 4 weken Velsipity niet gebruiken.
- Fluconazol (een antischimmelbehandeling) en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen de concentraties van Velsipity in het bloed verhogen, wat het risico verhoogt op bijwerkingen. Het wordt aanbevolen deze middelen niet te gebruiken in combinatie met Velsipity. Uw arts zal u hierover adviseren.
- Rifampicine, enzalutamide en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen de concentraties van Velsipity in het bloed verlagen, waardoor de effectiviteit afneemt. Het wordt aanbevolen deze middelen niet te gebruiken in combinatie met Velsipity. Uw arts zal u hierover adviseren.

Velsipity kan de concentratie van hormonen die door sommige anticonceptiepillen worden afgegeven iets verhogen. U bent nog steeds beschermd tegen zwangerschap, maar dit kan uw kans op bijwerkingen van anticonceptiepillen verhogen. Als u last van bijwerkingen krijgt, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik dit middel niet tijdens de zwangerschap, als u probeert zwanger te worden of als u een vrouw bent die zwanger kan worden en geen effectieve anticonceptie gebruikt. Als dit middel tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, bestaat er een risico op schade aan de ongeboren baby. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, zal uw arts u informeren over dit risico voordat u met de behandeling begint en zal hij/zij u vragen een zwangerschapstest te doen om er zeker van te zijn dat u niet zwanger bent. U moet effectieve anticonceptie gebruiken terwijl u dit middel inneemt en gedurende minimaal 14 dagen nadat u stopt met de behandeling. Vraag uw arts naar betrouwbare anticonceptiemethoden.

Uw arts zal u een patiëntenwaarschuwingskaart geven waarop wordt uitgelegd dat u niet zwanger mag worden terwijl u Velsipity gebruikt.

Als u toch zwanger wordt terwijl u Velsipity inneemt, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts. Uw arts zal waarschijnlijk beslissen de behandeling stop te zetten (zie 'Als u stopt met het innemen van dit middel' in rubriek 3) en zullen prenatale testen worden gedaan om de gezondheid van de ongeboren baby te controleren.

#### Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven terwijl u dit middel inneemt. Dit is om een risico op bijwerkingen voor de baby te vermijden, omdat dit middel in de moedermelk kan worden uitgescheiden.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Velsipity heeft naar verwachting geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na het gebruik van dit middel kunt u zich echter duizelig voelen. Als dit gebeurt, bestuur dan geen voertuigen en bedien geen machines.

### **Velsipity bevat tartrazine (E102)**

De kleurstof in Velsipity bevat tartrazine (E102), dat allergische reacties kan veroorzaken.

### **Velsipity bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Dit middel zal worden gestart onder begeleiding van een arts die gespecialiseerd is in de behandeling van colitis ulcerosa. Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Wijze van innemen**

- De aanbevolen dosis Velsipity is een tablet van 2 mg eenmaal daags.
- Neem de tablet tijdens de eerste 3 dagen in met voedsel. Hierna kunt u dit middel elke dag met of zonder voedsel innemen.
- Slik de tablet in zijn geheel in met water. U mag de tablet niet in stukken delen, pletten of kauwen voordat u hem doorslikt, omdat dit invloed kan hebben op hoeveel van het middel in uw lichaam komt.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel Velsipity heeft ingenomen, bel dan onmiddellijk uw arts of ga onmiddellijk naar een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel en deze bijsluiter mee.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Als u bent vergeten een dosis Velsipity in te nemen, moet u dat alsnog doen zodra u eraan denkt. Als u de dosis echter de hele dag bent vergeten, sla de gemiste dosis dan over en neem de volgende dosis op uw gebruikelijke tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van Velsipity en verander uw dosis niet zonder het eerst met uw arts te overleggen. Als uw arts beslist uw behandeling 7 opeenvolgende dagen of langer te onderbreken, moet het geneesmiddel ingenomen worden met voedsel gedurende de eerste 3 dagen nadat u opnieuw bent begonnen met het innemen van dit middel. Daarna kunt u dit middel met of zonder voedsel innemen.

Als u uw behandeling met dit middel 7 opeenvolgende dagen of langer heeft stopgezet en u neemt dit middel opnieuw in, kan het namelijk zijn dat het effect op de hartslag dat kan worden waargenomen als de behandeling voor de eerste keer wordt gestart, zich opnieuw voordoet. In dat geval moet u mogelijk weer in het ziekenhuis of de kliniek worden gecontroleerd. Start dit middel niet opnieuw zonder advies van uw arts in te winnen nadat u langer dan 7 dagen bent gestopt.

Nadat u bent gestopt met het innemen van dit middel blijft het gedurende maximaal 14 dagen in uw lichaam. Uw aantal witte bloedcellen (aantal lymfocyten) kan tot ongeveer 2 weken laag blijven en bijwerkingen die worden beschreven in deze bijsluiter kunnen nog steeds optreden (zie 'Mogelijke bijwerkingen' in rubriek 4) gedurende deze periode.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Ernstige bijwerkingen**

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de hieronder vermelde bijwerkingen, die ernstig kunnen worden, opmerkt:

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- bradycardie (trage hartslag)

- hypertensie (hoge bloeddruk)
- urineweginfectie (infectie van de delen van het lichaam die de urine verzamelen en uitscheiden)
- infectie van de onderste luchtwegen of longen

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- atrioventriculair blok (een type hartritmestoornis)
- macula-oedeem (zwellen van de macula, het centrale deel van de retina achterin het oog)

### **Andere bijwerkingen**

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- lymfopenie (laag aantal lymfocyten, een type witte bloedcel)

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hypercholesterolemie (hoog cholesterolgehalte)
- hoofdpijn
- duizelig gevoel
- verhoogde leverenzymwaarden bij bloedtests (dit kan een teken zijn van problemen met uw lever)
- neutropenie (laag aantal neutrofielen, een type witte bloedcel)
- beperking van het zicht

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles, blisterverpakking, en doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of dat de verpakking verschijnselen van geknoei vertoont.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is etrasimod. Elke filmomhulde tablet bevat etrasimod arginine, overeenkomend met 2 mg etrasimod.
- De andere hulpstoffen in dit middel zijn:

#### Tabletkern

Magnesiumstearaat (E470b), mannitol (E421), microkristallijne cellulose (E460i), natriumzetmeelglycolaat (type A)

#### Tabletmhulling

Briljantblauw FCF aluminiumlak (E133), indigokarmijn aluminiumlak (E132), tartrazine aluminiumlak (E102), macrogol 4000 (E1521), poly(vinylalcohol) (E1203), talk (E553b), en titaandioxide (E171)

#### **Hoe ziet Velsipity eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Velsipity 2 mg is een groene, ronde, filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 6 mm, met 'ETR' aan de ene zijde en '2' aan de andere zijde.

#### Verpakkingsgrootten:

- Fles met 30 filmomhulde tabletten
- Blisterverpakkingen met 28 filmomhulde tabletten
- Blisterverpakkingen met 98 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

#### **Fabrikanten**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon, BT63 5UA  
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

**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

**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 A.E.  
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

**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

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.