

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Velsipity 2 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder etrasimodarginin tilsvarende 2 mg etrasimod.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,0156 mg av fargestoffet tartrazin (E 102).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Grønne, runde, filmdrasjerte tabletter som har en diameter på ca. 6 mm, og som er preget med “ETR” på den ene siden og “2” på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Velsipity er indisert til behandling av pasienter fra 16 år og eldre som har moderat til alvorlig, aktiv ulcerøs kolitt (UC), og som har vist utilfredsstillende respons, tapt respons eller er intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal startes opp under tilsyn av en lege som har erfaring med behandling av ulcerøs kolitt.

Dosering

Anbefalt dose er 2 mg etrasimod én gang daglig.

Glemt dose

Hvis en dose er glemt, skal den foreskrevne dosen tas på neste planlagte tidspunkt. Neste dose skal ikke doubles.

Doseringsavbrudd

Hvis behandlingen blir avbrutt i 7 påfølgende dager eller mer, anbefales det at de 3 første dosene tas med mat når behandlingen gjenopptas.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Etrasimod bør brukes med forsiktighet hos pasienter over 65 år, da det er begrensede data tilgjengelig, og en potensielt økt risiko for bivirkninger i denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Etrasimod skal ikke brukes til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av etrasimod hos barn og ungdom yngre enn 16 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Gitt de begrensede dataene hos ungdom i alderen 16 år og eldre, bør etrasimod brukes med forsiktighet, spesielt hvis kroppsvekten er under 40 kg, på grunn av potensialet for økt eksponering (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Det anbefales at etrasimod administreres med mat de første 3 dagene for å dempe potensielle og forbigående hjerterefrekvenssenkende effekter i forbindelse med behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Etrasimod kan deretter tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Tablettene skal svelges hele med vann og skal ikke deles, knuses eller tygges, da dette ikke er undersøkt i kliniske studier.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Immunsvikt (se pkt. 4.4).
- Pasienter som i løpet av de siste 6 månedene har hatt hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris, slag, transient iskemisk anfall (TIA), dekompensert hjertesvikt som krevde sykehusinnleggelse, eller hjertesvikt i NYHA (New York Heart Association) klasse III/IV.
- Pasienter som har hatt eller har Mobitz type II annengrads eller tredjegrads atrioventrikulært blokk (AV-blokk), sinusknute dysfunksjon eller sinoatrialt blokk, med mindre pasienten har en fungerende pacemaker.
- Alvorlige aktive infeksjoner, aktive kroniske infeksjoner som hepatitt eller tuberkulose (se pkt. 4.4).
- Aktive maligniteter.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.4 og 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bradyarytmi og forsinket atrioventrikulær overledning

Behandlingsstart med etrasimod

Før behandlingsstart med etrasimod bør det hos alle pasienter tas et elektrokardiogram (EKG) for å avdekke eventuelt eksisterende hjerteravvik. Hos pasienter med visse eksisterende tilstander anbefales overvåking i forbindelse med første dose (se nedenfor). Ved gjenopptakelse av behandlingen etter avbrudd i 7 eller flere påfølgende dager kan det vurderes å gjenta baseline-EKG og/eller overvåking, avhengig av resultatene fra den første evalueringen, endringer i pasientkarakteristika og varigheten av avbruddet.

Oppstart med etrasimod kan føre til forbigående redusert hjerterefrekvens og forsinket AV-overledning (se pkt. 4.8 og 5.1).

Forsiktighet bør utvises ved oppstart av etrasimod hos pasienter som får behandling med en betablokker, på grunn av potensielle additive effekter på senking av hjerterefrekvensen. Tilsvarende forsiktighet bør utvises hvis pasienter får kalsiumkanalblokkere, QT-forlengende legemidler eller antiarytmika i klasse Ia og klasse III (se pkt. 4.5), siden samtidig administrering av disse substansene med etrasimod kan føre til additive effekter.

Midlertidig avbrudd i behandling med betablokker kan være nødvendig før oppstart av etrasimod, avhengig av hvilepuls før oppstart av etrasimod (se også pkt. nedenfor og pkt. 4.5). Hvis avbrudd anses som nødvendig, kan betablokkerbehandling gjenopptas, avhengig av når baseline-hjerterefrekvens er nådd. Betablokkerbehandling kan startes hos pasienter som får stabile doser av etrasimod.

Kardiolog bør konsulteres før behandlingsstart med etrasimod for å fastslå samlet nytte/risiko-forhold og den mest hensiktsmessige strategi for overvåking av pasienter med følgende tilstander:

- signifikant QT-forlengelse ($QTcF \geq 450$ msek hos menn, ≥ 470 msek hos kvinner).
- arytmi som krever behandling med antiarytmika klasse Ia eller klasse III.
- ustabil iskemisk hjertesykdom, tidligere hjertestans, cerebrovaskulær sykdom (mer enn 6 måneder før behandlingsstart) eller ukontrollert hypertensjon.
- historikk med symptomatisk bradykardi, tilbakevendende kardiogen synkope eller alvorlig, ubehandlet søvnapné.

Overvåking etter første dose hos pasienter med visse eksisterende hjertesykdommer

På grunn av risikoen for forbigående redusert hjerterefrekvens ved oppstart med etrasimod, anbefales det at pasienten overvåkes i 4 timer etter første dose for tegn og symptomer på symptomatisk bradykardi hvis pasienten har en hvilepuls på < 50 slag per minutt (bpm), AV-blokk grad 2 [Mobitz-type I], eller tidligere hjerteinfarkt eller hjertesvikt (se pkt. 4.3).

I denne 4-timersperioden bør pasienten overvåkes med måling av puls og blodtrykk hver time. Det anbefales å ta EKG før og ved slutten av denne 4-timersperioden.

Ytterligere overvåking anbefales hos pasienter som ved slutten av denne 4-timersperioden har:

- hjerterefrekvens < 45 bpm
- den laveste hjerterefrekvensen etter administrering, noe som tyder på at maksimal reduksjon i hjerterefrekvens ikke har inntrådt ennå
- EKG med evidens for ny innsettende AV-blokk grad 2 eller høyere
- QTc-intervall ≥ 500 msek

I disse tilfellene skal hensiktsmessig behandling igangsettes, og observasjonen skal fortsette inntil symptomer/funn har gått tilbake. Hvis medisinsk behandling er nødvendig, skal overvåkingen fortsette natten over, og pasienten skal overvåkes i 4 timer også etter den andre dosen med etrasimod.

Infeksjoner

Risiko for infeksjoner

Etrasimod forårsaker en gjennomsnittlig reduksjon i antall lymfocytter i perifert blod i området 43 til 55 % av baselineverdiene over 52 uker på grunn av reversibel tilbakeholdelse av lymfocytter i lymfoid vev (se pkt. 5.1). Etrasimod kan derfor gjøre pasienten mer utsatt for infeksjoner (se pkt. 4.8).

Før behandlingsstart bør det foretas fullstendig blodtelling (CBC) inkludert lymfocyttall (dvs. i løpet av de siste 6 månedene eller etter seponering av tidligere behandling mot ulcerøs kolitt).

Periodiske vurderinger av CBC anbefales også under behandling. Hvis absolutt lymfocyttall $< 0,2 \times 10^9/l$ er bekreftet, skal behandlingen med etrasimod avbrytes, og ny behandlingsstart kan vurderes når nivået er $> 0,5 \times 10^9/l$ (se pkt. 4.2).

Behandlingsstart med etrasimod hos pasienter med aktiv infeksjon bør utsettes inntil infeksjonen er borte (se pkt. 4.3).

Pasientene skal oppfordres til å umiddelbart informere legen sin om symptomer på infeksjon. Effektive diagnostiserings- og behandlingsstrategier bør benyttes hos pasienter som har symptomer på infeksjon under behandlingen.

Hvis en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, skal avbrudd i behandlingen med etrasimod vurderes.

Siden gjenværende farmakodynamiske effekter, som redusert perifert lymfocyttall, kan vedvare i opptil 2 uker etter seponering av etrasimod, er det viktig å overvåke med tanke på infeksjon gjennom hele denne perioden (se pkt. 5.1).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML er en opportunistisk virusinfeksjon i hjernen som er forårsaket av John Cunningham-viruset (JCV) som typisk forekommer hos pasienter med nedsatt immunforsvar, og som kan føre til død eller alvorlig nedsatt funksjonsevne. Typiske symptomer forbundet med PML er varierte, utvikles over dager til uker og omfatter progressiv svakhet på den ene siden av kroppen eller klønete bevegelse av ekstremiteter, synsforstyrrelser, endringer i tenkemåte, hukommelse og orientering, som medfører forvirring og personlighetsforandringer.

PML har vært rapportert hos pasienter med multipel sklerose som ble behandlet med sfingosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulatorer, og har vært forbundet med enkelte risikofaktorer (f.eks. pasienter med nedsatt immunforsvar, polyterapi med immunsuppressiva). Legen må være oppmerksom på kliniske symptomer eller uventede nevrologiske funn som kan tyde på PML. Hvis det er mistanke om PML, skal behandlingen med etrasimod avbrytes inntil PML er avkreftet ved en hensiktsmessig diagnostisk evaluering.

Hvis PML bekreftes, skal behandlingen med etrasimod seponeres.

Tidligere og samtidig behandling med antineoplastisk, immunmodulerende eller ikke-kortikosteroid immunsuppressiv behandling

I kliniske studier fikk pasienter behandlet med etrasimod ikke samtidig antineoplastisk, immunmodulerende eller ikke-kortikosteroid immunsuppressiv behandling for ulcerøs kolitt. I kliniske studier var samtidig bruk av kortikosteroider tillatt. Langtidsdata på samtidig bruk av etrasimod og kortikosteroider er imidlertid begrenset (se pkt. 5.1).

Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrering av etrasimod og antineoplastisk, immunmodulerende eller immunsuppressiv behandling (inkludert kortikosteroider) til pasienter, på grunn av risikoen for additive effekter på immunforsvaret under slik behandling (se pkt. 4.5).

Ved bytte fra immunsuppressiv behandling til etrasimod bør varigheten av effektene og virkningsmekanismen tas i betraktning for å unngå utilsiktede additive effekter på immunforsvaret. Det kan være nødvendig med en passende utvaskingsperiode.

Vaksinasjoner

Det er ingen tilgjengelige kliniske data på sikkerhet og effekt av vaksinasjoner hos pasienter som behandles med etrasimod. Vaksiner kan være mindre effektive hvis de gis under behandling med etrasimod. Hvis immunisering med levende, svekkede vaksiner er nødvendig, skal de administreres minst 4 uker før behandlingsstart med etrasimod. Unngå bruk av levende, svekkede vaksiner under behandling og i minst 2 uker etter avsluttet behandling (se pkt. 5.1).

Før behandlingsstart med etrasimod anbefales det å oppdatere immuniseringer i samsvar med gjeldende retningslinjer for immunisering.

Leverskade

Forhøyet aminotransferase kan forekomme hos pasienter som behandles med etrasimod (se pkt. 4.8). Nylige målinger av transaminase- og bilirubinnivå (dvs. i løpet av de siste 6 månedene) bør være tilgjengelig før behandlingsstart med etrasimod.

Hvis det ikke foreligger kliniske symptomer, bør levertransaminaser og bilirubin måles ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandlingen, og deretter regelmessig.

Hos pasienter som utvikler symptomer som tyder på nedsatt leverfunksjon, som uforklarlig kvalme, oppkast, abdominale smerter, fatigue, anoreksi eller ikterus og/eller mørk urin, bør leverenzymene måles. Etrasimod skal seponeres hvis signifikant leverskade blir bekreftet (for eksempel hvis alaninaminotransferase (ALAT) overskrider 3 ganger øvre normalgrense (ULN) og total bilirubin overskrider 2 ganger ULN)).

Gjenopptakelse av behandling vil avhenge av om det er fastslått en annen årsak til leverskaden, og av hvilken nytte pasienten har av gjenopptatt behandling med etrasimod i forhold til risiko for tilbakevendende nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen data som bekrefter at pasienter med eksisterende leversykdom har økt risiko for utvikling av forhøyede leverfunksjonsverdier når de bruker etrasimod, men det må utvises forsiktighet hos pasienter som har en historikk med signifikant leversykdom.

Økt blodtrykk

I kliniske studier ble hypertensjon rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med etrasimod enn hos pasienter behandlet med placebo (se pkt. 4.8). Blodtrykk bør måles under behandling med etrasimod, og økt blodtrykk skal behandles på en hensiktsmessig måte.

Fertile kvinner

Basert på dyrestudier kan etrasimod forårsake fosterskade (se pkt. 4.6 og 5.3). På grunn av risikoen for fosteret er etrasimod kontraindisert ved graviditet, samt hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.3 og 4.6). Før behandlingsstart må fertile kvinner informeres om risikoen for fosteret, de må ha en negativ graviditetstest og må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 14 dager etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6).

Makulaødem

S1P-reseptormodulatorer, inkludert etrasimod, har vært forbundet med økt risiko for makulaødem. Makulaødem, med eller uten visuelle symptomer, har vært rapportert hos 0,3 % av pasienter behandlet med Velsipity.

Pasienter med diabetes mellitus, uveitt og/eller underliggende/samtidig retinasykdom har økt risiko for makulaødem under behandling med etrasimod (se pkt. 4.8). Det anbefales at disse pasientene gjennomgår en øyeundersøkelse før behandlingstart med etrasimod, samt får oppfølgende undersøkelser under behandling.

Hos pasienter uten de ovennevnte risikofaktorene anbefales en øyeundersøkelse for å sjekke fundus, inkludert makula, innen 3–4 måneder etter oppstart med etrasimodbehandling (tilfeller rapportert med etrasimod oppsto i løpet av denne tidsrammen), og ellers hvis det oppstår synsforandringer under behandling med etrasimod.

Pasienter som opplever visuelle symptomer på makulaødem skal undersøkes, og hvis det bekreftes skal behandlingen med etrasimod seponeres. Når det senere avgjøres om behandlingen med etrasimod skal gjenopptas, må de potensielle fordelene og risikoen for hver enkelt pasient tas i betraktning.

Maligniteter

Det er rapportert tilfeller av maligniteter (inkludert kutane maligniteter) hos pasienter behandlet med S1P-reseptormodulatorer. Hvis en mistenkelig hudlesjon blir oppdaget, må den undersøkes så raskt som mulig.

Siden det er en potensiell risiko for maligniteter i huden, skal pasienter som behandles med etrasimod advares mot å være i solen uten beskyttelse. Disse pasientene skal ikke få samtidig fototerapi med UV-B-stråler eller PUVA-fotokjemoterapi.

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

Sjeldne tilfeller av PRES er rapportert hos pasienter som ble behandlet med S1P-reseptormodulatorer. Hvis en etrasimod-behandlet pasient utvikler nevrologiske eller psykiatriske symptomer/tegn (f.eks. kognitiv svikt, atferdsendringer, kortikale synsforstyrrelser eller andre nevrologiske kortikale symptomer/tegn), symptomer/tegn som tyder på økt intrakranielt trykk eller rask nevrologisk forverring, skal legen umiddelbart avtale time for full klinisk og nevrologisk undersøkelse og også vurdere MR-undersøkelse. Symptomer på PRES er vanligvis reversible, men de kan utvikle seg til iskemisk slag eller hjerneblødning. Forsinket diagnose og behandling kan føre til permanent nevrologisk sekvele. Hvis PRES mistenkes, skal etrasimod seponeres.

Interaksjon med andre legemidler, CYP2C9-polymorfisme

På grunn av risikoen for økt eksponering for etrasimod skal ikke etrasimod brukes samtidig med et legemiddel eller en kombinasjon av legemidler som er moderate til sterke hemmere av to eller flere av følgende CYP-enzym; CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5).

På grunn av risikoen for redusert eksponering for etrasimod anbefales ikke etrasimod brukt samtidig med et legemiddel eller en kombinasjon av legemidler som er moderate til sterke induktorer av to eller flere av følgende CYP-enzym; CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Etrasimod anbefales ikke brukt hos pasienter med kjent eller mistenkt langsom metabolisme via CYP2C9 (< 5 % av populasjonen), og som bruker legemidler som er moderate eller sterke hemmere av CYP2C8 og/eller CYP3A4, på grunn av risikoen for økt eksponering for etrasimod (se pkt. 4.5).

Respirasjonseffekter

Det ble observert en reduksjon i absolutt forsert ekspirasjonsvolum i løpet av første sekund (FEV₁) og forsert vitalkapasitet (FVC) hos pasienter behandlet med S1P-reseptormodulatorer, inkludert etrasimod. Etrasimod bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig lungesykdom (f.eks. lungefibrose, astma og kronisk obstruktiv lungesykdom).

Hjelpestoffer

Tartrazin

Dette legemidlet inneholder tartrazin (E 102), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekten av CYP2C8-, CYP2C9- og CYP3A4-hemmere på etrasimod

Samtidig administrering av etrasimod og steady-state-konsentrasjon av flukonazol (moderat CYP2C9- og CYP3A4-hemmer) økte eksponeringen for etrasimod (AUC) med 84 %. Samtidig administrering av etrasimod og et legemiddel eller en kombinasjon av legemidler som er moderate til sterke hemmere av to eller flere av følgende CYP-enzym; CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4 (f.eks. flukonazol), øker eksponeringen for etrasimod og anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Effekten av CYP2C8-, CYP2C9- og CYP3A4-induktorer på etrasimod

Samtidig administrering av etrasimod og rifampicin (sterk CYP3A4-, moderat CYP2C8-, og CYP2C9-induktor) reduserte eksponeringen for etrasimod (AUC) med 49 %. Samtidig administrering av etrasimod og et legemiddel eller en kombinasjon av legemidler som er moderate til sterke induktorer av to eller flere av følgende CYP-enzym; CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4 (f.eks. rifampicin, enzalutamid), reduserer eksponeringen for etrasimod og anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Effekt av CYP2C9-polymorfisme

På grunn av potensielt økt eksponering for etrasimod anbefales ikke samtidig administrering av etrasimod hos pasienter med kjent eller mistenkt langsom metabolisme via CYP2C9 (< 5 % av populasjonen), og som bruker legemidler som er moderate eller sterke hemmere av CYP2C8 og/eller CYP3A4 (se pkt. 4.4).

Betablokkere og kalsiumkanalblokkere

Oppstart med betablokker hos pasienter som er på stabil behandling med etrasimod, er ikke undersøkt.

Effekten av samtidig administrering av etrasimod og en kalsiumkanalblokker er ikke undersøkt.

Det anbefales å utvise forsiktighet hos pasienter som behandles med legemidler som reduserer hjertefrekvens eller atrioventrikulær overledning, på grunn av de potensielle negative tilleggseffektene på redusert hjertefrekvens (se pkt. 4.4).

Antiarytmika, QT-forlengende legemidler, legemidler som kan redusere hjertefrekvensen

Etrasimod er ikke undersøkt hos pasienter som bruker QT-forlengende legemidler.

Antiarytmika klasse Ia (f.eks. kinidin og prokainamid) og klasse III (f.eks. amiodaron og sotalol) har vært forbundet med tilfeller av «torsades de pointes» hos pasienter med bradykardi. Hvis behandling med etrasimod vurderes hos pasienter som bruker antiarytmika klasse Ia eller klasse III, bør kardiolog konsulteres (se pkt. 4.4).

På grunn av de potensielle, additive effektene på hjertefrekvensen bør kardiolog konsulteres hvis behandlingsstart med etrasimod vurderes hos pasienter som bruker QT-forlengende legemidler (se pkt. 4.4).

Antineoplastisk, immunmodulerende eller ikke-kortikosteroid immunsuppressiv behandling

Etrasimod er ikke undersøkt i kombinasjon med antineoplastisk, immunmodulerende eller ikke-kortikosteroid immunsuppressiv behandling. Det må utvises forsiktighet ved samtidig behandling på grunn av risikoen for additive effekter på immunforsvaret under slik behandling og i ukene etter administrering (se pkt. 4.4).

Vaksinasjon

Vaksiner kan være mindre effektive hvis de gis under behandling med etrasimod og i opptil 2 uker etter avsluttet behandling. Bruk av levende, svekkede vaksiner kan utgjøre en infeksjonsrisiko og skal derfor unngås under behandling med etrasimod og i minst 2 uker etter avsluttet behandling med etrasimod (se pkt. 4.4).

Orale prevensjonsmidler

Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken og farmakodynamikken til et peroralt prevensjonsmiddel som inneholdt 30 mikrog etinyløstradiol og 150 mikrog levonorgestrel, når det ble administrert samtidig med etrasimod. Samtidig administrering av etrasimod og et peroralt prevensjonsmiddel som inneholder etinyløstradiol og levonorgestrel øker AUC-verdiene for etinyløstradiol og levonorgestrel med henholdsvis ca. 24 % og 32 %.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos kvinner

Velsipity er kontraindisert hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.3). Før behandlingsstart må derfor fertile kvinner ha en negativ graviditetstest, og de skal informeres om den alvorlige risikoen for fosteret. På grunn av tiden det tar før etrasimod er eliminert fra kroppen etter at behandlingen er avsluttet, kan den potensielle risikoen for fosteret vedvare, og fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen med etrasimod og i minst 14 dager etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4).

Spesifikke tiltak er også inkludert i sjekklisten for helsepersonell. Disse tiltakene må implementeres før etrasimod forskrives til en kvinnelig pasient, samt under behandlingen.

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av etrasimod hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Klinisk erfaring med en annen sfingosin-1-fosfat-reseptormodulator indikerte at det var dobbelt så høy risiko for alvorlige medfødte misdannelser når den ble administrert under graviditet, sammenliknet med den generelle populasjonen. Basert på erfaring hos mennesker kan etrasimod forårsake medfødte misdannelser ved administrering i graviditetens første trimester. De begrensede data som er tilgjengelig for etrasimod hos mennesker tyder på en økt risiko for uønskede graviditetsutfall. Velsipity er derfor kontraindisert under graviditet (se punkt 4.3).

Etrasimod skal seponeres minst 14 dager før en planlagt graviditet (se pkt. 4.4). Hvis en kvinne blir gravid under behandlingen, må etrasimod seponeres umiddelbart. Kvinnen skal få medisinsk

rådgivning om risikoen for skadelige effekter på fosteret ved behandling, og oppfølgende undersøkelser bør utføres.

Amming

Det er ukjent om etrasimod blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En studie med lakterende rotter tyder på at etrasimod utskilles i melk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Etrasimod bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Effekten av etrasimod på human fertilitet er ikke evaluert. I dyrestudier ble det ikke observert negative effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Etrasimod har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter som opplever svimmelhet etter å ha tatt etrasimod bør imidlertid la være å kjøre bil eller bruke maskiner inntil svimmelheten har gått over (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er lymfopeni (11 %) og hodepine (7 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger som er observert hos pasienter behandlet med etrasimod er oppført nedenfor etter organklasser og frekvens. Innenfor hver organklasse og frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$).

Tabell 1: Bivirkninger

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Urinveisinfeksjon ^a , nedre luftveisinfeksjon ^b	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfopeni ^c	Nøytropeni	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperkolesterolemi ^d	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet	
Øyesykdommer		Synssvekkelse	Makulaødem
Hjertesykdommer		Bradykardi ^e	Atrioventrikulær blokk ^f
Karsykdommer		Hypertensjon	
Sykdommer i lever og galleveier		Økte leverenzymer	

^a Urinveisinfeksjon omfatter urinveisinfeksjon og cystitt.

^b Nedre luftveisinfeksjon omfatter bronkitt og pneumoni

^c Lymfopeni omfatter lymfopeni, redusert lymfocytaltall og redusert lymfocytprosent.

^d Hyperkolesterolemi omfatter hyperkolesterolemi og forhøyet blodkolesterol.

^e Bradykardi omfatter bradykardi og sinusbradykardi. Se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor.

^f Atrioventrikulær blokk omfatter første- eller annengrads Mobitz-type I. Se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bradyarytmi

I ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 ble bradykardi rapportert som en bivirkning på dagen for behandlingsstart hos 1,5 % av pasientene som ble behandlet med etrasimod. På dag 2 ble bradykardi rapportert som en bivirkning hos 0,4 % av pasientene som ble behandlet med etrasimod. Bradykardi ble rapportert hyppigere ved EKG monitorering (se pkt. 5.1).

I ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 ble første- eller annengrads AV-blokk Mobitz-type I rapportert som en bivirkning på dagen for behandlingsstart hos 0,6 % av pasientene som ble behandlet med etrasimod. Disse tilfellene var hovedsakelig forbigående og asymptomatiske. Forlenget PR-intervall ble rapportert hyppigere ved EKG monitorering (se pkt. 5.1.)

Infeksjoner

I ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 var den totale forekomsten av infeksjoner og frekvensen av alvorlige infeksjoner hos pasienter behandlet med etrasimod sammenlignbar med den hos pasienter som fikk placebo (henholdsvis 18,8 % vs. 17,7 % og 0,6 % vs. 1,9 %). Etrasimod ga en økt risiko for urinveisinfeksjoner og nedre luftveisinfeksjoner (se tabell 1).

Redusert lymfocyt- og nøytrofiltall i blod

Etrasimod fører til delvis og reversibel blokkade av lymfocytters evne til å forlate lymfoide organer, og på den måten reduseres antallet lymfocytter i perifert blod (se pkt. 5.1). Andelen pasienter behandlet med etrasimod som fikk et lymfocyttall under $0,2 \times 10^9/l$, var 3,5 % i ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12. Disse tilfellene førte ikke til seponering av behandlingen. Etrasimod forårsaket en reversibel reduksjon i nøytrofiltall. Andelen pasienter behandlet med etrasimod som fikk et nøytrofiltall under $0,5 \times 10^9/l$ var 0,2 % i ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12. Disse tilfellene førte ikke til seponering av behandlingen.

Forhøyede leverenzymmer

I ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 forekom en økning i ALAT til 5 ganger og 3 ganger ULN eller mer hos henholdsvis 0,9 % og 4,0 % av pasientene behandlet med etrasimod.

Majoriteten (75 %) av pasientene med ALAT høyere enn 3 ganger ULN fortsatte behandlingen med etrasimod, og verdien gikk tilbake til mindre enn 3 ganger ULN under behandlingen.

Totalt sett var prosentandelen som seponerte på grunn av forhøyede leverenzymmer 0,4 % hos pasienter behandlet med etrasimod.

Økte leverenzymmer omfatter økt gamma-glutamyltransferase, økt alanin-aminotransferase, økt aspartat-aminotransferase, økte leverenzymmer, unormal leverfunksjon, leversykdom, unormale leverfunksjonstester og økte transaminaser (se tabell 1).

Økt blodtrykk

I ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 hadde pasienter behandlet med etrasimod en gjennomsnittlig økning i systolisk blodtrykk på ca. 1 til 4 mm Hg og ca. 1 til 2 mm Hg i diastolisk blodtrykk. Økningen ble først oppdaget etter 2 uker og forble innenfor det spesifiserte gjennomsnittsområdet for blodtrykksøkning gjennom hele behandlingen. Hypertensjon ble rapportert som bivirkning hos 2,1 % av pasientene behandlet med etrasimod. Alle tilfellene var av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Makulaødem

I ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 ble makulaødem rapportert hos 0,4 % av pasientene behandlet med etrasimod.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal pasienten overvåkes for tegn og symptomer på bradykardi, dette kan omfatte overvåking natten over. Det skal tas jevnlige målinger av hjerterefrekvens og blodtrykk, og EKG-undersøkelser bør utføres. Det finnes ingen spesifikk antidot mot etrasimod. Reduksjonen i hjerterefrekvens som induseres av etrasimod kan reverseres med parenteral atropin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, sfingosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulatorer, etrasimod, ATC-kode: L04A E05

Virkningsmekanisme

Etrasimod er en sfingosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulator som binder til S1P-reseptor 1, 4 og 5 (S1P_{1,4,5}) og er en balansert G-protein- og beta-arrestin-agonist av S1P₁. Etrasimod har liten virkning på S1P₃ og ingen virkning på S1P₂. Etrasimod fører til delvis og reversibel blokade av lymfocytters evne til å forlate lymfoide organer. Dette reduserer antallet lymfocytter i perifert blod og minsker derved antallet aktiverte lymfocytter i vevet.

Mekanismen bak den terapeutiske effekten til etrasimod ved ulcerøs kolitt er ikke kjent, men den kan omfatte reduksjon av lymfocyttmigrering til steder med inflammasjon. Den etrasimod-induserte reduksjonen av lymfocytter i perifer sirkulasjon har differensierte effekter på underpopulasjoner av leukocytter, og medfører kraftigere reduksjon av celler som er involvert i den adaptive immunresponsen som man vet er involvert i patologien ved ulcerøs kolitt. Etrasimod har minimal innvirkning på celler som er involvert i den medfødte immunresponsen som bidrar til immunovervåking.

Farmakodynamiske effekter

Hjerterefrekvens og hjerterytme

Etrasimod kan føre til forbigående reduksjon i hjerterefrekvens og AV-overledning ved behandlingsstart (se pkt. 4.4 og 4.8). Hos pasienter med ulcerøs kolitt i ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC12 hadde 33 % av deltakerne bradykardi (nadir hjerterytme under 60 bpm i løpet av de første 4 timene), eller signifikant bradykardi hos 2,5 % (nadir hjerterytme under 50 bpm). Ingen pasienter hadde hjerterytme under 40 bpm etter første dose. Den største gjennomsnittlige reduksjon i hjerterefrekvens på dag 1 ble observert 2 eller 3 timer etter administrering. Gjennomsnittlig (SD) endring i PR-intervall fra før administrering til 4 timer etter administrering av etrasimod var 5,5 msek (18,84) på dag 1. Forlengelse av PR-intervall > 200 msek ble rapportert ved EKG hos 5,1 % og en høyere grad av forlengelse (> 230 msek) ble rapportert hos 1,8 % av deltakerne.

Reduksjon i lymfocytt- og nøytrofilitall i blod

I kontrollerte kliniske studier var gjennomsnittlig lymfocytttall redusert til ca. 50 % av baselineverdien ved 2 uker (gjennomsnittlig lymfocytttall i blod på ca. $0,9 \times 10^9/l$), noe som er i samsvar med virkningsmekanismen, og det reduserte lymfocyttallet ble opprettholdt under behandling med etrasimod én gang daglig. Reduksjon i nøytrofilitall ble observert i kontrollerte kliniske studier med etrasimod, gjennomsnittlige nøytrofilitall var generelt i normalområdet under behandling med etrasimod. Det reduserte nøytrofilitallet ble opprettholdt under behandling med etrasimod og var reversibelt ved seponering av behandlingen.

I perifert blod ble subpopulasjoner av B-celler [CD19⁺] og T-celler [CD3⁺], T-hjelperceller [CD3⁺CD4⁺] og T-cytotoksiske [CD3⁺CD8⁺] celler redusert, mens naturlige dreperceller og monocytter ikke ble redusert. T-hjelperceller var mer sensitive overfor effektene av etrasimod enn T-cytotoksiske celler.

Absolutt lymfocytttall for perifert blod gikk tilbake til normalområdet hos 90 % av pasientene innen 1 til 2 uker etter avsluttet behandling, basert på en populasjonsfarmakokinetisk/farmakodynamisk modell.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av etrasimod ble undersøkt i 2 randomiserte, dobbeltblindede, placebo-kontrollerte kliniske studier (ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12) med pasienter fra 16 til 80 år med moderat til alvorlig, aktiv ulcerøs kolitt.

Begge studier inkluderte pasienter som hadde utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse mot én eller flere av følgende behandlingsalternativer: perorale aminosalisylater, kortikosteroider, tiopuriner, Janus kinase-hemmere (JAK-hemmere) eller et biologisk legemiddel (f.eks. TNF-blokker, anti-integrin, anti-IL12/23). Pasienter som var inkludert i studien hadde fått ulcerøs kolitt bekreftet ved endoskopi og histopatologi med sykdomsutbredelse ≥ 10 cm fra anus. Pasienter med isolert proktitt ble også inkludert i studien hvis de oppfylte alle andre inklusjonskriterier.

Inkluderte pasienter hadde en modifisert Mayo-score (mMS) på 4 til 9 med en endoskopi-score (ES) ≥ 2 og rektal blødning (RB) subscore ≥ 1 . Den primære evalueringen var basert på populasjonen med en mMS på 5 til 9. Pasienter som ble inkludert på tvers av de to studiene hadde en gjennomsnittsalder på 40 år, der 3 (0,4 %) pasienter var yngre enn 18 år, og 45 (6 %) pasienter var 65 år eller eldre. Femtisyv (57 %) var menn, 82 % var hvite og 13 % var asiatiske.

Pasienter i disse studiene kunne ha fått samtidig behandling med følgende behandlinger mot ulcerøs kolitt: stabile daglige doser av perorale aminosalisylater og/eller perorale kortikosteroider (≤ 20 mg prednison, ≤ 9 mg budesonid eller tilsvarende steroid). Samtidig behandling med immunmodulatorer, biologiske legemidler, rektalt administrerte 5-ASA eller rektale kortikosteroider var ikke tillatt.

ELEVATE UC 52

ELEVATE UC 52 var en legemiddelstudie uten re-randomisering etter induksjonsfase («treat-through»-studie) med totalt 433 pasienter som var randomisert til 2 mg etrasimod eller placebo i et forhold på 2:1 som ble administrert peroralt én gang daglig. Pasientene fortsatte med tildelt behandling gjennom hele studien.

Ved baseline hadde inkluderte pasienter en median mMS på 7. Åtte (8 %) av inkluderte pasienter hadde isolert proktitt. Totalt 30 % av pasientene hadde tidligere vært eksponert for biologiske legemidler / JAK-hemmere. Totalt 14 % av pasientene var eksponert for > 1 biologisk legemiddel / JAK-hemmer, og 11 % av pasientene var tidligere eksponert for anti-integriner. Ved baseline fikk 77 % av pasientene perorale aminosalisylater, og 31 % av pasientene fikk perorale kortikosteroider.

De ko-primære endepunktene var andelen pasienter som oppnådde klinisk remisjon ved uke 12 og ved uke 52, der klinisk remisjon var definert som avføringsfrekvens (SF) subscore på 0 (eller 1 med ≥ 1 poeng reduksjon fra baseline), RB subscore på 0 og ES ≤ 1 (skjørhet ekskludert). De sekundære endepunktene omfattet andelen pasienter som oppnådde endoskopisk forbedring, symptomatisk remisjon, slimhinnetilheling, klinisk respons, klinisk remisjon uten bruk av kortikosteroider og vedvarende klinisk remisjon. Primæranalysen ble utført ved uke 12 og uke 52 hos pasienter med moderat til alvorlig, aktiv sykdom, definert som mMS 5 til 9 (se tabell 2).

Av de 433 randomiserte pasientene fullførte henholdsvis 91,7 % og 86,1 % av pasientene uke 12 i etrasimod- og placebogruppen. Fra og med uke 12 kunne pasienter uten bedring fra baseline eller som oppfylte kriteriene for sykdomsforverring, seponere behandlingen etter utprøverens skjønn og fortsette i den åpne forlengelsesstudien. I denne «treat-through»-studien fullførte henholdsvis 55,7 % og 31,9 % behandlingen i uke 52 i etrasimod- og placebogruppen.

En signifikant høyere andel av pasientene behandlet med etrasimod oppnådde klinisk remisjon, endoskopisk forbedring, symptomatisk remisjon og slimhinnetilheling ved uke 12 og uke 52, samt klinisk remisjon uten kortikosteroider og vedvarende klinisk remisjon ved uke 52, sammenlignet med placebo (se tabell 2).

Tabell 2: Andel av pasientene som oppfylte effektendepunkter ved uke 12 og ved uke 52 i ELEVATE UC 52

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Behandlings- forskjell (95 % KI) ^a
	n	%	n	%	
Uke 12-endepunkter					
Klinisk remisjon ^b	10	7 %	74	27 %	20 % (13 %, 27 %) ^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	9/93	10 %	60/194	31 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	1/42	2 %	14/80	18 %	
Endoskopisk forbedring ^c	19	14 %	96	35 %	21 % (13 %, 29%) ^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	17/93	18 %	76/194	39 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	2/42	5 %	20/80	25 %	
Symptomatisk remisjon ^d	29	22 %	126	46 %	25 % (15 %, 34 %) ^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	22/93	24 %	101/194	52 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	7/42	17 %	25/80	31 %	
Tilheling av slimhinne ^e	6	4 %	58	21 %	17 % (11 %, 23 %) ^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	6/93	7 %	47/194	24 %	

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Behandlings- forskjell (95 % KI) ^a
	n	%	n	%	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	0/42	0 %	11/80	14 %	
Klinisk respons^f	46	34 %	171	62 %	28 % (19 %, 38 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	35/93	38 %	132/194	68 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	11/42	26 %	39/80	49 %	
Uke 52-endepunkter					
Klinisk remisjon^b	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %, 32 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	7/93	8 %	71/194	37 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	2/42	5 %	17/80	21 %	
Endoskopisk forbedring^c	14	10 %	102	37 %	27 % (19 %, 34 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	12/93	13 %	78/194	40 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	2/42	5 %	24/80	30 %	
Symptomatisk remisjon^d	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %, 34 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	19/93	20 %	97/194	50 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	6/42	14 %	22/80	28 %	
Tilheling av slimhinne^e	11	8 %	73	27 %	18 % (11 %, 25 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	10/93	11 %	55/194	28 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	1/42	2 %	18/80	23 %	
Klinisk respons^f	31	23 %	132	48 %	25 % (16 %, 34 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	25/93	27 %	103/194	53 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	6/42	14 %	29/80	36 %	

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Behandlings- forskjell (95 % KI) ^a
	n	%	n	%	
Vedvarende klinisk remisjon^g	3	2 %	49	18 %	16 % (11 %, 21 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	2/93	2 %	41/194	21 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	1/42	2 %	8/80	10 %	
Klinisk remisjon uten kortikosterioder^h	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %, 32 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	7/93	8 %	71/194	37 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	2/42	5 %	17/80	21 %	
Klinisk remisjon uten kortikosterioder hos pasienter behandlet med kortikosteroider ved baselineⁱ	3/40	8 %	27/87	31 %	23 % (10 %, 36 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	2/26	8 %	22/59	37 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	1/14	7 %	5/28	18 %	
Symptomatisk remisjon uten kortikosterioder^j	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %, 34 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	19/93	20 %	97/194	50 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	6/42	14 %	22/80	28 %	
Endoskopisk forbedring uten kortikosterioder^k	14	10 %	101	37 %	26 % (19 %, 34 %)^l
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	12/93	13 %	78/194	40 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	2/42	5 %	23/80	29 %	

^a Behandlingsforskjell (justert for stratifiseringsfaktorer for tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer, bruk av kortikosteroid ved baseline og mMS-gruppe ved baseline).

^b Klinisk remisjon var definert som SF subscore på 0 (eller 1 med ≥ 1 poeng reduksjon fra baseline), RB subscore på 0 og ES ≤ 1 (skjørhet ekskludert).

^c Endoskopisk forbedring var definert som ES ≤ 1 (skjørhet ekskludert).

^d Symptomatisk remisjon var definert som SF subscore på 0 (eller 1 med ≥ 1 poeng reduksjon fra baseline) og RB subscore på 0.

^e Slimhinnetilheling var definert som ES ≤ 1 (skjørhet ekskludert) med histologisk remisjon (Geboes Index score $< 2,0$, som indikerer at det ikke foreligger nøytrofiler i epitelkrypter eller lamina propria, ingen økning i eosinofiler og ingen ødeleggelse, erosjoner eller ulcerasjoner i krypter og heller ikke granulasjonsvev).

^f Klinisk respons var definert som ≥ 2 -poeng og ≥ 30 % reduksjon i mMS fra baseline, samt ≥ 1 -poeng reduksjon i RB subscore fra baseline eller en absolutt RB subscore ≤ 1 .

^g Vedvarende klinisk remisjon var definert som klinisk remisjon ved både uke 12 og uke 52.

^h Klinisk remisjon uten kortikosteroider var definert som klinisk remisjon ved uke 52 uten bruk av kortikosteroider i minst 12 uker umiddelbart før uke 52.

ⁱ Klinisk remisjon uten kortikosteroider hos pasienter behandlet med kortikosteroider ved baseline var definert som klinisk remisjon ved uke 52 uten bruk av kortikosteroider i minst 12 uker umiddelbart før uke 52 hos pasienter behandlet med kortikosteroider ved baseline.

^j Symptomatisk remisjon uten kortikosteroider var definert som SF subscore på 0 (eller 1 med ≥ 1 poeng reduksjon fra baseline) og RB subscore på 0 i minst 12 uker umiddelbart før uke 52.

^k Endoskopisk forbedring uten kortikosteroider var definert som ES ≤ 1 (skjørhet ekskludert) i minst 12 uker umiddelbart før uke 52.

^l $p < 0,001$.

Supplerende analyse av mMS 4

Effektresultatene hos pasienter med mMS på 4 (inkludert ES ≥ 2 og RB subscore ≥ 1) var i samsvar med resultatene fra primæranalysen.

Isolert proktitt

Av pasientene som hadde isolert proktitt ved baseline, var det en større andel pasienter behandlet med etrasimod enn pasienter som fikk placebo, som oppnådde klinisk remisjon ved uke 12 (46 % mot 29 %) og uke 52 (42 % mot 14 %).

Tidlig inntreden av symptomatisk forbedring

Ved uke 2 (første studiebesøk) var det flere pasienter behandlet med etrasimod enn pasienter som fikk placebo som oppnådde klinisk remisjon (16 % mot 11 %). Ved uke 4 var det en større andel pasienter behandlet med etrasimod enn pasienter som fikk placebo som oppnådde komplett symptomatisk remisjon (11 % mot 4 %) definert som en SF subscore på 0 og RB subscore på 0.

Endoskopisk og histologisk undersøkelse

Normalisert slimhinne ved endoskopi (endoskopisk remisjon) var definert som ES på 0. En større andel pasienter behandlet med etrasimod enn pasienter som fikk placebo oppnådde endoskopisk remisjon ved uke 12 (15 % mot 4 %), uke 52 (26 % mot 6 %) og både uke 12 og uke 52 (11 % mot 2 %).

Endoskopisk remisjon og Geboes histologisk score $< 2,0$ (indikerer at det ikke foreligger nøytrofiler i krypter eller lamina propria og ingen økning i eosinofiler, ingen ødeleggelse, erosjoner eller ulcerasjoner i krypter og heller ikke granulasjonsvev) ble oppnådd hos en større andel pasienter behandlet med etrasimod enn pasienter som fikk placebo, ved uke 12 (11 % mot 2 %) og uke 52 (18 % mot 5 %).

Abdominale smerter og kraftig avføringstrang

Ved uke 12 var det en større andel pasienter behandlet med etrasimod enn pasienter som fikk placebo som ikke hadde abdominale smerter (27 % mot 13 %) og ikke kraftig avføringstrang (19 % mot 7 %). Ved uke 52 var det en større andel pasienter behandlet med etrasimod enn pasienter som fikk placebo som ikke hadde abdominale smerter (22 % mot 7 %) og ikke kraftig avføringstrang (19 % mot 8 %).

Spørreskjema om inflammatorisk tarmsykdom (IBDQ)

Pasienter behandlet med etrasimod hadde større forbedring i total IBDQ-score fra baseline enn pasienter som fikk placebo. Endringer i total IBDQ-score fra baseline til og med uke 12 med etrasimod sammenlignet med placebo var henholdsvis 42,8 og 27,4, og endringer i total IBDQ-score fra baseline til og med uke 52 med etrasimod sammenlignet med placebo var henholdsvis 55,8 og 38,1.

ELEVATE UC 12

I ELEVATE UC 12 ble totalt 354 pasienter randomisert til 2 mg etrasimod eller placebo i et forhold på 2:1, administrert peroralt én gang daglig.

Ved baseline hadde inkluderte pasienter en median mMS på 7, der 5,6 % av pasientene hadde mMS på 4, 67 % hadde mMS 5 til 7 (moderat, aktiv sykdom), og 27,4 % hadde mMS > 7 (alvorlig, aktiv sykdom). Åtte (8) % av de inkluderte pasientene hadde isolert proktitt. Totalt 33 % av pasientene var tidligere eksponert for biologiske legemidler/JAK-hemmere. Totalt 18 % av pasientene hadde vært eksponert for > 1 biologisk legemiddel / JAK-hemmer, og 12 % av pasientene var tidligere eksponert for anti-integriner. Ved baseline fikk 83 % av pasientene perorale aminosalisylater, og 28 % av pasientene fikk perorale kortikosteroider.

Av de 354 randomiserte pasientene fullførte henholdsvis 89,5 % og 88,8 % av pasientene uke 12 i etrasimod- og placebogruppen.

Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde klinisk remisjon ved uke 12. De sekundære endepunktene omfattet andelen pasienter som oppnådde endoskopisk forbedring, symptomatisk remisjon, slimhinnetilheling og klinisk respons ved uke 12. Primæranalysen ble utført ved uke 12 hos pasienter med moderat til alvorlig, aktiv sykdom, definert som mMS 5 til 9 (se tabell 3).

En signifikant høyere andel av pasientene behandlet med etrasimod oppnådde klinisk remisjon, endoskopisk forbedring, symptomatisk remisjon og slimhinnetilheling ved uke 12, sammenlignet med placebo (se tabell 3).

Tabell 3: Andel av pasientene som oppfylte effektendepunkter ved uke 12 i ELEVATE UC 12

Endepunkter	Placebo N = 112		Etrasimod 2 mg N = 222		Behandlingsforskjell (95 % KI) ^a
	n	%	n	%	
Klinisk remisjon^b	17	15 %	55	25 %	10 % (1 %, 18 %)°
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	12/74	16 %	41/148	28 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	5/38	13 %	14/74	19 %	
Endoskopisk forbedring^c	21	19 %	68	31 %	12 % (3 %, 21 %)°
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	14/74	19 %	51/148	35 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	7/38	18 %	17/74	23 %	
Symptomatisk remisjon^d	33	30 %	104	47 %	17 % (7 %, 28 %)°
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	23/74	31 %	73/148	49 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	10/38	26 %	31/74	42 %	
Tilheling av slimhinne^e	10	9 %	36	16 %	7 % (1 %, 14 %)°
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel /	8/74	11 %	28/148	19 %	

JAK-hemmer					
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	2/38	5 %	8/74	11 %	
Klinisk respons^f	46	41 %	138	62 %	21 % (10 %, 32 %)^h
Ingen tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	32/74	43 %	97/148	66 %	
Tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer	14/38	37 %	41/74	55 %	

^a Behandlingsforskjell (justert for stratifiseringsfaktorer for tidligere eksponering for biologisk legemiddel / JAK-hemmer, bruk av kortikosteroid ved baseline og mMS-gruppe ved baseline).

^b Klinisk remisjon var definert som SF subscore på 0 (eller 1 med ≥ 1 poeng reduksjon fra baseline), RB subscore på 0, og ES ≤ 1 (skjørhet ekskludert).

^c Endoskopisk forbedring var definert som ES ≤ 1 (skjørhet ekskludert).

^d Symptomatisk remisjon var definert som SF subscore på 0 (eller 1 med ≥ 1 poeng reduksjon fra baseline) og RB subscore på 0.

^e Slimhinnetilheling var definert som ES ≤ 1 (skjørhet ekskludert) med histologisk remisjon (Geboes Index score $< 2,0$, som indikerer at det ikke foreligger nøytrofiler i epitelkrypter eller lamina propria, ingen økning i eosinofiler og ingen ødeleggelse, erosjoner eller ulcerasjoner i krypter og heller ikke granulasjonsvev).

^f Klinisk respons var definert som ≥ 2 -poeng og ≥ 30 % reduksjon i mMS fra baseline, samt ≥ 1 -poeng reduksjon i RB subscore fra baseline eller en absolutt RB subscore ≤ 1 .

^g $p < 0,05$.

^h $p < 0,001$.

Supplerende analyse av mMS 4

Effektresultatene hos pasienter med mMS på 4 (inkludert ES ≥ 2 og RB subscore ≥ 1) var i samsvar med resultatene fra primæranalysen.

Isolert proktitt

Av pasientene som hadde isolert proktitt ved baseline, var det en større andel pasienter behandlet med etrasimod enn pasienter som fikk placebo, som oppnådde klinisk remisjon ved uke 12 (39 % mot 8 %).

Tidlig inntreden av symptomatisk forbedring

Ved uke 4 var det en større andel pasienter behandlet med etrasimod enn pasienter som fikk placebo som oppnådde symptomatisk remisjon (28 % mot 16 %), og komplett symptomatisk remisjon (12 % mot 4 %) definert som en SF subscore på 0 og RB subscore på 0.

Endoskopisk og histologisk undersøkelse

Normalisert slimhinne ved endoskopi (endoskopisk remisjon) var definert som ES på 0. En større andel pasienter behandlet med etrasimod enn pasienter som fikk placebo, oppnådde endoskopisk remisjon ved uke 12 (17 % mot 8 %).

Endoskopisk remisjon og Geboes histologisk score $< 2,0$ (indikerer at det ikke foreligger nøytrofiler i krypter eller lamina propria og ikke er økning i eosinofiler, ingen ødeleggelse, erosjoner eller ulcerasjoner i krypter og heller ikke granulasjonsvev) ble oppnådd hos en større andel pasienter behandlet med etrasimod enn pasienter som fikk placebo, ved uke 12 (10 % mot 5 %).

Abdominale smerter og kraftig avføringstrang

Ved uke 12 var det en større andel pasienter behandlet med etrasimod enn pasienter som fikk placebo, som ikke hadde abdominale smerter (32 % mot 18 %) og ikke hadde kraftig avføringstrang (21 % mot 12 %).

Spørreskjema om inflammatorisk tarmsykdom (IBDQ)

Pasienter behandlet med etrasimod hadde større forbedring i total IBDQ-score fra baseline enn pasienter som fikk placebo. Endringer i total IBDQ-score fra baseline til og med uke 12 med etrasimod sammenlignet med placebo var henholdsvis 47,5 og 30,2.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med etrasimod i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av ulcerøs kolitt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter en peroral enkeltdose av etrasimod økte C_{max} og AUC omtrent doseproporsjonalt i doseområdene som ble undersøkt (0,1 mg til 5 mg). Etter gjentatt dosering økte gjennomsnittlig C_{max} og AUC noe mer enn doseproporsjonalt fra 0,7 mg til 2 mg. Steady-state plasmakonsentrasjon blir nådd i løpet av 7 dager etter administrering av 2 mg én gang daglig, med en gjennomsnittlig C_{max} på 113 ng/ml og AUC_{tau} på 2163 t*ng/ml. Estimert akkumuleringsområde for etrasimod ved steady-state er ca. 2 til 3 ganger høyere. Farmakokinetikken til etrasimod er tilsvarende hos friske personer som hos personer med ulcerøs kolitt.

Absorpsjon

Tiden (t_{max}) til oppnådd maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) etter administrering av perorale legemiddelformer av etrasimod med umiddelbar frisetting er omtrent 4 timer (variasjonsbredde 2-8 timer). Etrasimod absorberes i høy grad, basert på høy permeabilitet og at relativt lite uendret etrasimod elimineres i feces (11,2 % av administrert radioaktive dose).

Effekten av mat

Matinntak kan føre til svakt forsinket absorpsjon (median t_{max} økte med 2 timer). Mat har ingen effekt på den målte eksponeringen for etrasimod (C_{max} og AUC), og etrasimod kan derfor administreres uavhengig av matinntak.

Distribusjon

Etrasimod distribueres til kroppsvev med et gjennomsnittlig oralt distribusjonsvolum (V_z/F) på 66 liter. Etrasimod bindes i høy grad til humane plasmaproteiner (97,9 %), primært albumin, og blir hovedsakelig distribuert i plasmafraksjonen av fullblod med et blod/plasma-forhold på 0,7.

Biotransformasjon

Etrasimod blir i høy grad metabolisert via CYP2C8 (38 %), CYP2C9 (37 %) og CYP3A4 (22 %) og i mindre grad via CYP2C19 og CYP2J2. Hovedkomponenten i plasma er uendret etrasimod (samt hovedmetabolittene M3 og M6). Etrasimod bidrar til hoveddelen av S1P-farmakologien (> 90 %). Etrasimod blir i høy grad metabolisert via oksidering, dehydrogenering og konjugering med UGT-er og sulfotransferaser.

Etrasimod er ikke et substrat for transportproteinene P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 eller OCT1/2. Det er ikke sannsynlig at legemidler som er hemmere av disse transportproteinene, vil påvirke farmakokinetikken til etrasimod.

Eliminasjon

Etter peroral administrering var tilsynelatende peroral clearance ved steady-state (CL/F) omtrent 1 l/t. Gjennomsnittlig effektiv eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) for etrasimod fra plasma er omtrent 30 timer.

Utskillelse

Etrasimod blir primært eliminert via leveren; 82 % av total radioaktiv dose kan gjenfinnes i feces og 4,89 % i urinen. Uendret etrasimod ble kun påvist i feces, ikke i urin.

Effekten av etrasimod på andre legemidler

In vitro-studier tyder på at den anbefalte dosen på 2 mg én gang daglig sannsynligvis ikke innebærer et klinisk relevant potensial for interaksjoner via CYP-enzymmer eller membrantransportører.

Farmakokinetikk i spesifikke pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, siden C_{max} og AUC var sammenlignbar hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og personer med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Kohorten med alvorlig nedsatt nyrefunksjon inkluderte to individer med eGFR ≤ 29 ml/min (ikke på hemodialyse) og 6 individer med ESRD som fikk hemodialyse før administrering av etrasimod. Effekten av hemodialyse utført etter administrering av etrasimod er ikke vurdert.

Nedsatt leverfunksjon

Etrasimod er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). I undersøkelsen av en enkelt dose på 2 mg var total AUC for etrasimod 13 %, 29 % og 57 % høyere hos personer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med personer med normal leverfunksjon.

Eldre

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste at alder ikke hadde noen innvirkning på farmakokinetikken til etrasimod hos pasienter eldre enn 65 år ($n = 40$ (3,7 %) av pasientene var ≥ 65 år). Det er ingen relevant forskjell i farmakokinetikken hos eldre pasienter sammenlignet med yngre pasienter.

Kroppsvekt

Den systemiske eksponeringen av etrasimod 2 mg endres ikke av forskjeller i kroppsvekt i klinisk relevant grad hos pasienter med kroppsvekt ≥ 40 kg. Hos pasienter med kroppsvekt under 40 kg forventes en ca. 1,5 ganger høyere eksponering (se pkt. 4.2).

Kjønn, rase og etnisitet

En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at kjønn, rase eller etnisitet ikke hadde noen klinisk signifikant innvirkning på farmakokinetikken til etrasimod.

Barn

En populasjonsfarmakokinetisk analyse predikerte lignende etrasimodeksponeringer hos voksne og eldre ungdom (16 til < 18 år) med UC.

Det er ingen tilgjengelige data på administrering av etrasimod til barn eller ungdom yngre enn 16 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell risiko for mennesker som bruker etrasimod med unntak for følgende: endringer i arteriene i venstre ventrikel (hypertrofi/hyperplasi i tunica media) ble observert i 3- og 9-måneders toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos hunder ved eksponeringer ≥ 24 ganger den anbefalte dosen til mennesker (RHD) basert på AUC. Det er usikkert om dette funnet er relevant for mennesker. Eksponering for de mest vanlige metabolittene hos menneske (M3 og M6) ble kun undersøkt i rotter. Relevansen hos mennesker er usikker.

Fertilitet og reproduksjonstoksisitet

Etrasimod påvirket ikke hann- og hunnrotters fertilitet opp til den høyeste dosen som ble testet, noe som tilsvarer en eksponeringsmargin på omtrent 467 ganger basert på systemisk eksponering hos mennesker ved RHD for hanner og 21 ganger for hunner.

Daglig administrering av etrasimod til drektige rotter og kaniner under organogenesen førte til post-implantasjonstap med et tilsvarende lavere antall levedyktige fostre samt ytre, viscerale og/eller skjelettmessige misdannelser og variasjoner hos fostre, ved doser som ikke var toksiske for mordyret. Misdannelser ble observert ved den laveste testede dosen til rotter, med AUC i plasma hos mordyret ca. 5 ganger høyere enn hos mennesker ved RHD. Eksponeringen ved dosen uten bivirkninger (2 mg/kg/dag) hos kaniner var omtrent 0,8 ganger høyere enn hos mennesker som fikk en anbefalt dose på 2 mg/dag.

Etter daglig peroral administrering av etrasimod gjennom drektighet og laktasjon hos rotter, ble det observert redusert vekt og lavere levedyktighet hos avkom, samt redusert fertilitet og reproduksjonsevne (færre implantasjoner og høyere preimplantasjonstap) hos F1-avkom. Ved laveste testede dose var plasmaeksponeringen (AUC) hos mordyret sammenlignbar (1,1 ganger høyere) med plasmaeksponeringen hos mennesker som fikk anbefalt dose. Etrasimod ble påvist i plasma hos F1-avkom, noe som indikerer eksponering via melk fra lakterende mordyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Magnesiumstearat (E 470b)
Mannitol (E 421)
Mikrokrystallisk cellulose (E 460i)
Natriumstivelseglykolat type A

Tablettddrasjering

Briljantblå FCF aluminiumslakk (E 133)
Indigokarmin aluminiumslakk (E 132)
Tartrazin aluminiumslakk (E 102)
Makrogol 4000 (E 1521)
Polyvinylalkohol (E 1203)
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av HDPE (polyetylen med høy tetthet) lukket med et polypropylen-lokk som inneholder tørkemiddel. Pakningsstørrelse: 30 filmdrasjerte tabletter.

Blisterbrett av aluminium som er laminert til en oPA-film (orientert polyamin) og med et integrert lag av tørkemiddel (HDPE/LDPE) og bakside av aluminium/LDPE. Pakningsstørrelser: 28 eller 98 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. februar 2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av etrasimod i hver medlemsstat må innehaver av markedsføringstillatelsen avtale innholdet og formatet i opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og eventuelt andre aspekter av programmet, med den nasjonale kompetente myndigheten.

Hovedformålet med programmet er å øke oppmerksomheten rundt de viktige identifiserte og potensielle risikoene ved bruk av legemidlet, spesielt når det gjelder makulaødem, symptomatisk bradykardi (inkludert ledningsforstyrrelser), alvorlige opportunistiske infeksjoner, malignitet, embryoføtal toksisitet, alvorlig leverskade og nevrologiske hendelser som PRES eller kramper.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hver medlemsstat der etrasimod markedsføres, har alt helsepersonell som forventes å enten forskrive, ha tilgang til eller blir forsynt med følgende opplæringspakke:

- Sjekkliste for helsepersonell
- Veiledning for pasienter/omsorgspersoner
- Pasientkort om graviditet.

Sjekkliste for helsepersonell

Sjekklisten for helsepersonell skal inneholde følgende hovedelementer:

Før første dose

Liste over tester og undersøkelser som må utføres før behandlingsstart med etrasimod:

- Et elektrokardiogram (EKG) bør tas hos alle pasienter for å avdekke eventuelt eksisterende hjerteavvik.
- Etrasimod skal ikke brukes hos pasienter:
 - som i løpet av de siste 6 månedene har hatt hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris, slag, transient iskemisk anfall (TIA), dekompensert hjertesvikt som krevde sykehusinnleggelse, eller hjertesvikt i NYHA (New York Heart Association) klasse III/IV.
 - har hatt eller har Mobitz type II annengrads eller tredjegrads atrioventrikulær blokk (AV-blokk), sinusknute dysfunksjon eller sinoatrialt blokk, med mindre pasienten har en fungerende pacemaker.
- Kardiolog bør konsulteres hos pasienter med symptomatisk bradykardi og andre eksisterende hjertesykdommer for å fastslå samlet nytte/risiko-forhold og den mest hensiktsmessige strategi for overvåking.
- Forsiktighet bør utvises ved oppstart av etrasimod hos pasienter som bruker legemidler som er kjent for å redusere hjerterytmen.
- Etrasimod skal ikke brukes hos pasienter med aktiv infeksjon eller som har fått levende, svekkede vaksiner de siste 4 ukene.
- Det bør foreligge en nylig utført fullstendig blodtelling (CBC), inkludert lymfocytall.
 - Etrasimod skal ikke brukes hos pasienter med et absolutt lymfocytall $< 0,2 \times 10^9/l$.
- Det bør foreligge nylige målinger av transaminase- og bilirubinnivå.
 - Etrasimod skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Fertile kvinner må ha en negativ graviditetstest og pasienter skal informeres om risikoen for fosteret. Et pasientkort som omhandler graviditet skal gis til alle fertile kvinnelige pasienter.
 - Etrasimod skal ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon.
- Hos pasienter med en diabetes mellitus, uveitt og/eller en underliggende/samtidig retinasykdom som har økt risiko for å utvikle makulaødem, er det anbefalt å utføre en øyeundersøkelse før behandlingsstart.
 - Pasienter med makulaødem skal ikke bruke etrasimod.

Overvåking under og etter behandling

- Overvåking etter første dose anbefales hos pasienter med hvilepuls < 50 bpm, annengrads AV-blokk av Mobitz-type I, eller tidligere hjerteinfarkt eller hjertesvikt:
 - Overvåking i 4 timer for tegn og symptomer på symptomatisk bradykardi (inkludert svimmelhet), samt måling av puls og blodtrykk hver time. Et EKG før og ved slutten av denne 4-timers perioden anbefales.
- Ytterligere overvåking anbefales hos pasienter som mot slutten av denne 4-timersperioden har:
 - hjerterefrekvens < 45 slag per minutt (bpm).
 - den laveste hjerterefrekvensen etter administrering, noe som tyder på at maksimal reduksjon i hjerterefrekvens ikke har inntrådt ennå.
 - EKG med evidens for ny innsettende AV-blokk grad 2 eller høyere.
 - QTc-intervall $\geq$ 500 msek.
- Jevnlig måling av blodtrykk anbefales under behandling.
- Ved gjenopptatt behandling etter et behandlingsavbrudd på 7 eller flere påfølgende dager, kan det vurderes å gjenta baseline-EKG og/eller overvåking, avhengig av resultatene fra den første evalueringen, endringer i pasientkarakteristika og varigheten av behandlingsavbruddet.
- Fullstendig blodtelling (CBC) anbefales foretatt jevnlig under behandling.
- Behandlingen skal avbrytes hvis en pasient utvikler en alvorlig infeksjon.
- Leger må være oppmerksom på kliniske symptomer eller uventede nevrologiske funn som kan tyde på PML. Hvis det er mistanke om PML, skal behandlingen med etrasimod avbrytes inntil PML er avkreftet ved en hensiktsmessig diagnostisk evaluering.
- Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrering av etrasimod og antineoplastisk, immunmodulerende eller immunsuppressiv behandling (inkludert kortikosteroider) til pasienter, på grunn av risikoen for additive effekter på immunforsvaret under slik behandling.
- Bruk av levende, svekkede vaksiner skal unngås i minst 2 uker etter avsluttet behandling med etrasimod.
- Leverenzymen bør overvåkes ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandling og deretter regelmessig. Etrasimod skal seponeres hvis signifikant leverskade blir bekreftet.
- Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under behandlingen og i minst 14 dager etter at behandlingen med etrasimod er avsluttet. Graviditetstester bør utføres jevnlig. Hvis en kvinne blir gravid under behandlingen må etrasimod seponeres umiddelbart.
- Hos pasienter med diabetes mellitus, uveitt og/eller en underliggende/samtidig retinasykdom bør det utføres jevnlig øyeundersøkelser. En øyeundersøkelse bør gjennomføres hos pasienter som får synsforandringer.
- Hos pasienter uten risikofaktorer for makulaødem (f.eks. diabetes mellitus, uveitt og/eller retinasykdom) anbefales en øyeundersøkelse for å sjekke fundus, inkludert makula, innen 3–4 måneder etter oppstart med etrasimod-behandling (tilfeller rapportert med etrasimod oppsto i løpet av denne tidsrammen), og ellers hvis det oppstår synsforandringer under behandling.
- Pasienter bør advares mot å være i solen uten beskyttelse, for å forebygge utviklingen av hudmaligniteter. Pasienter skal ikke få samtidig fototerapi med UVB-stråler eller PUVA-fotokjemoterapi.
- Pasienter skal informeres om symptomer på PRES. Det skal gjennomføres full klinisk og nevrologisk undersøkelse, og eventuelt vurderes MR-undersøkelse hvis en pasient utvikler uventede nevrologiske eller psykiatriske symptomer/tegn eller symptomer som tyder på økt intrakranielt trykk eller rask nevrologisk forverring. Etrasimod skal seponeres ved mistanke om PRES.

Veiledning for pasienter/omsorgspersoner

Veiledning for pasienter/omsorgspersoner skal inneholde følgende informasjon:

- Etrasimod skal ikke brukes hos pasienter som i løpet av de siste 6 månedene har hatt hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris, slag, TIA, dekompensert hjertesvikt som krevde sykehusinnleggelse, eller hjertesvikt i NYHA (New York Heart Association) klasse III/IV, eller som har hatt eller har Mobitz type II annengrads eller tredjegrads AV-blokk, sinusknute
- dysfunksjon eller sinoatrialt blokk, med mindre pasienten har en fungerende pacemaker.
- Pasienter bør få tatt et EKG før behandlingsstart.

- For pasienter med visse hjertesykdommer bør hjerterefrekvensen overvåkes i 4 timer etter første dose av etrasimod, for tegn og symptomer på symptomatisk bradykardi (inkludert svimmelhet), med kontroll av puls og blodtrykk hver time. Et EKG bør tas før og etter de 4 timene hos disse pasientene.
- Pasienter skal informere forskrivende lege dersom etrasimod-behandlingen avbrytes i 7 eller flere påfølgende dager, da det kan være nødvendig med en ny undersøkelse av hjertet før behandlingen starter igjen.
- Informasjon om å umiddelbart si fra til legen ved symptomer som tyder på langsom hjerterefrekvens (for eksempel svimmelhet, ørhet, kvalme eller hjertebank) ved oppstart av etrasimod. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av legemidler som senker hjerterytmen. Pasienter bør si fra til alle leger de oppsøker om at de behandles med etrasimod.
- Beskrivelse av tegn/symptomer på infeksjoner som pasientene må være oppmerksomme på under og etter behandling, slik at de kan søke hjelp fra helsepersonell.
- Beskrivelse av tegn/symptomer på alvorlig leverskade som pasientene må være oppmerksomme på, inkludert uforklarlig kvalme, oppkast, abdominale smerter, fatigue, anoreksi eller ikterus og/eller mørk urin.
- Etrasimod skal ikke brukes under graviditet, eller av kvinner som kan bli gravide og ikke bruker sikker prevensjon.
 - Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen med Velsipity og i minst 14 dager etter avsluttet behandling.
 - Kvinner som kan bli gravide må ha en negativ graviditetstest før behandlingsstart med etrasimod. Pasienten må informere legen umiddelbart hvis hun blir gravid mens hun bruker etrasimod. Graviditetstester bør utføres jevnlig.
- Beskrivelse av risikofaktorer og tegn/symptomer på makulødem, samt nødvendigheten av å oppsøke medisinsk hjelp hvis symptomer utvikles.
- Informasjon om at de må fortelle det til legen sin hvis de får mistenkelige hudlesjoner, og at de må begrense eksponeringen for sol og UV-lys (ultrafiolett lys) ved å bruke beskyttende klær og jevnlig påføre solkrem (med høy solfaktor).
- Beskrivelse av tegn/symptomer på PRES og PML som pasienten må være oppmerksom på, inkludert utvikling av kraftig hodepine, forvirring eller kramper og synstap.

Pasientkort om graviditet

Pasientkort om graviditet (for kvinner som kan bli gravide) skal inneholde følgende nøkkelelementer:

- Etrasimod er kontraindisert under graviditet eller hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker sikker prevensjon, på grunn risikoen for fosteret.
- Kvinner som kan bli gravide må ha en negativ graviditetstest før behandlingsstart, og må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 14 dager etter avsluttet behandling.
- Graviditetstester bør utføres jevnlig.
- Hvis en kvinne blir gravid under behandling med etrasimod må behandlingen avsluttes umiddelbart, og oppfølgende undersøkelser utføres.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Velsipity 2 mg filmdrasjerte tabletter
etrasimod

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder etrasimodarginin tilsvarende 2 mg etrasimod.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder tartrazin.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Velsipity 2 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT
LESBART FOR MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT PÅ BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Velsipity 2 mg filmdrasjerte tabletter
etrasimod

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder etrasimodarginin tilsvarende 2 mg etrasimod.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder tartrazin.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT
LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Velsipity 2 mg filmdrasjerte tabletter
etrasimod

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MT-innehaver logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Velsipity 2 mg filmdrasjerte tabletter etrasimod

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil legen gi deg et pasientkort som inneholder sikkerhetsinformasjon som er viktig for deg. Ha med deg dette pasientkortet.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Velsipity er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Velsipity
3. Hvordan du bruker Velsipity
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Velsipity
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Velsipity er og hva det brukes mot

Velsipity inneholder virkestoffet etrasimod, som tilhører en gruppe av legemidler kalt sfingosin-1-fosfat-reseptormodulatorer.

Velsipity brukes hos voksne og ungdom fra 16 år og eldre til behandling av moderat til alvorlig, aktiv ulcerøs kolitt (UC). Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen. Hvis du har ulcerøs kolitt vil du først ha fått andre legemidler. Hvis du ikke responderer godt nok, eller ikke kan bruke disse legemidlene, vil du kanskje få Velsipity for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

Virkestoffet i Velsipity, etrasimod, hindrer lymfocytter (en type hvite blodceller) i å vandre fra lymfeknuter (en del av kroppens immunsystem som inneholder lymfocytter) til blodet. Disse lymfocytene er involvert i betennelsen som er knyttet til utviklingen av ulcerøs kolitt. Etrasimod bidrar til å redusere tarmbetennelsen og symptomene forbundet med sykdommen, ved å redusere antallet lymfocytter som sirkulerer i blodet rundt tykktarmen..

2. Hva du må vite før du bruker Velsipity

Bruk ikke Velsipity

- dersom du er allergisk overfor etrasimod eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6);
- dersom helsepersonell har fortalt deg at du har alvorlig svekket immunforsvar;
- dersom du i løpet av de siste 6 månedene har hatt hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris (brystsmerter forårsaket av avbrudd i hjertets blodforsyning som forekommer ved hvile eller

uten en åpenbar utløsende faktor), slag eller transient iskemisk anfall (TIA, også kalt minislág/drypp) eller visse typer alvorlig hjertefeil;

- dersom du har visse typer arytmi (uregelmessige eller unormale hjerteslag) – legen din vil sjekke hjertet ditt før behandlingsstart;
- dersom du har en alvorlig aktiv infeksjon eller aktiv kronisk infeksjon, som hepatitt (betennelse i leveren) eller tuberkulose;
- dersom du har kreft;
- dersom du har en alvorlig leversykdom;
- dersom du er gravid eller kan bli gravid, og ikke bruker sikker prevensjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Velsipity hvis:

- du har langsom hjerterefrekvens (puls), eller dersom du bruker eller nylig har brukt legemidler som senker hjerterefrekvensen (som betablokkere eller kalsiumkanalblokkere);
- du noen gang har hatt slag eller andre sykdommer som er relatert til blodårer i hjernen;
- du har problemer med leverfunksjonen;
- du har en infeksjon;
- du har lavt nivå av lymfocytter (en type hvite blodceller);
- du nylig har tatt eller planlegger å ta en vaksine;
- du har hatt problemer med synet eller andre symptomer på væskeopphopning bak i øyet;
- du har betennelse i øyet;
- du har diabetes (som kan forårsake øyeproblemer);
- du har høyt blodtrykk;
- du har en alvorlig lungesykdom, som lungefibrose (lungeskade med arrvev og fortykkelse av vev), astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom (en type lungesykdom som gir permanent skade på lungevev).

Langsom hjerterefrekvens og uregelmessig hjerterytme

Før du begynner å bruke Velsipity vil legen din undersøke hjertet ditt med et elektrokardiogram (EKG, en undersøkelse av hjertets elektriske aktivitet). Dette er fordi Velsipity kan forårsake en midlertidig reduksjon i hjerterefrekvensen og andre hjerterytmeforstyrrelser når behandlingen starter. Når dette skjer, kan du føle deg svimmel eller trøtt, eller være bevisst på hjerteslagene dine, eller blodtrykket kan falle. Hvis disse bivirkningene er alvorlige, må du si fra til legen din, fordi du kan trenge behandling med en gang. Hvis du starter behandlingen igjen etter å ha stoppet i 7 eller flere påfølgende dager, kan legen din sjekke hjertet ditt på nytt ved hjelp av et EKG.

Ved visse hjertesykdommer vil legen også overvåke deg i minst 4 timer etter første dose. Legen din vil be deg om å bli på sykehuset eller klinikken i 4 timer og vil måle puls og blodtrykk hver time etter at du har tatt den første dosen Velsipity. Du bør få tatt et EKG før den første dosen Velsipity og etter den 4 timer lange overvåkingsperioden. Hvis du etter 4-timersperioden har en svært langsom eller avtagende hjerterefrekvens, eller hvis EKG-et ditt viser unormale utslag, kan det hende du må overvåkes i en lengre periode til dette har gått over.

Høyt blodtrykk

Siden Velsipity kan øke blodtrykket, vil kanskje legen gjøre regelmessige blodtrykksmålinger.

Infeksjoner

Velsipity senker nivåene av hvite blodceller i blodet (særlig lymfocytallet). Hvite blodceller bekjemper infeksjoner. Når du bruker Velsipity (og i opptil omtrent 2 uker etter at du har sluttet å bruke det), kan du ha større sannsynlighet for å få infeksjoner. Hvis du allerede har en infeksjon kan den bli verre. Snakk med legen din hvis du får en infeksjon. Hvis du tror du har en infeksjon, har feber, føler at du har influensa, har helvetesild eller har hodepine og samtidig stiv nakke, lysømfintlighet, kvalme, utslett og/eller forvirring eller kramper (anfall) (dette kan være symptomer på hjernehinnebetennelse og/eller hjernebetennelse forårsaket av en sopp- eller herpesvirusinfeksjon), må du kontakte legen din umiddelbart, fordi det kan være alvorlig og livstruende.

Det er rapportert tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) ved bruk av lignende legemidler som Velsipity. PML er en sjelden virusinfeksjon i hjernen som kan føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne eller død. Symptomer på PML omfatter synsforstyrrelser, tiltakende svakhet, klossethet, hukommelsestap eller forvirring. Hvis du opplever noen av disse symptomene, må du fortelle det til legen din umiddelbart. Legen din vil vurdere å utføre ytterligere tester for å følge med på denne tilstanden og vil avslutte behandlingen med Velsipity dersom PML blir bekreftet.

Makulaødem

Velsipity kan forårsake et synsproblem som kalles makulaødem (hevelse i makula, den sentrale delen av netthinnen (retina) bak i øyet). Risikoen for å utvikle makulaødem er høyere hvis du har diabetes, uveitt (betennelse i uvea, laget under det hvite i øyet), eller visse andre øyeproblemer. Hvis du har noen av disse tilstandene vil legen sjekke synet ditt før du starter med Velsipity, og regelmessig under behandlingen. Hvis du ikke har noen av disse tilstandene vil legen din kontrollere synet ditt innen 3–4 måneder etter oppstart med behandling. Fortell legen din om eventuelle synsforandringer mens du tar Velsipity.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever noe av det følgende:

- tåkesyn eller skygger midt i synsfeltet;
- en blind flekk midt i synsfeltet;
- lysfølsomhet;
- uvanlig farge (fargetone) på synsbildet.

Kreft

Velsipity svekker immunforsvaret ditt. Dette øker risikoen for å utvikle kreft, særlig hudkreft. Det er rapportert om hudkreft ved bruk av lignende legemidler som Velsipity. Snakk med legen din umiddelbart hvis legger merke til knuter i huden (f.eks. blanke perleaktige knuter), flekker eller åpne sår som ikke gror i løpet av noen uker. Symptomer på hudkreft kan være unormal vekst eller forandringer i hudvevet (f.eks. uvanlige føflekker) med endring i farge, form eller størrelse over tid. Siden det er en risiko for kreft bør du begrense hudens eksponering for sol og UV-lys (ultrafiolett lys) ved å bruke beskyttende klær og jevnlig påføre solkrem (med høy solfaktor).

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES) er en tilstand som gir hevelse i hjernen. Symptomer på PRES inkluderer hodepine, synsforandringer, nedsatt bevissthet, forvirring og anfall (kramper). Hvis du får noen av disse symptomene må du snakke med legen din umiddelbart.

Vaksinasjoner

Hvis du trenger å ta en vaksine, må du rådføre deg med legen din først. Det kan hende at vaksiner ikke virker så godt som de skal under behandlingen med Velsipity. Du anbefales å sørge for at du har tatt alle vaksinene du skal før du starter behandlingen. Såkalte levende vaksiner kan utløse infeksjonen de er ment å forebygge, og de bør derfor gis senest 4 uker før du starter behandlingen eller tidligst 2 uker etter at du slutter å ta Velsipity.

Leverfunksjonstester

Velsipity kan påvirke leverfunksjonen din. Si ifra til legen din umiddelbart dersom du får noen av følgende symptomer: gulfarging av huden eller det hvite i øynene, unormalt mørk urin (brunfarget), smerter på høyre side av magen, tretthet, mindre sultfølelse enn vanlig eller uforklarlig kvalme og oppkast.

Før, under og etter behandlingen vil legen din ta blodprøver for å overvåke leverfunksjonen din.

Lungeproblemer

Velsipity kan påvirke lungefunksjonen. Pasienter med alvorlige lungeproblemer har større risiko for å utvikle disse bivirkningene.

Andre behandlinger for ulcerøs kolitt

Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med andre behandlinger for ulcerøs kolitt, med unntak av kortikosteroider (som kortison) og mesalazin. Visse legemidler for ulcerøs kolitt kan også bli brukt for andre sykdommer. Fortell legen din om alle andre legemidler du tar. Når du bytter fra tidligere behandling, kan infeksjonsrisikoen øke i en periode, da det er en risiko for at den immundempende effekten forsterkes. Bruk ikke andre immundempende legemidler med mindre legen din har bedt deg om å gjøre det.

Kvinner som kan bli gravide

Velsipity kan skade fosteret hvis det brukes under graviditet. Før du starter behandlingen med Velsipity vil legen din forklare risikoen for deg og be deg ta en graviditetstest for å være sikker på at du ikke er gravid. Legen vil gi deg et pasientkort som forklarer hvorfor du ikke må bli gravid mens du bruker Velsipity. Det inneholder også informasjon om hva du skal gjøre for å unngå å bli gravid mens du bruker Velsipity. Du må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 14 dager etter avsluttet behandling (se «Graviditet, prevensjon og amming» i avsnitt 2).

Informér lege eller sykepleier før du får Velsipity, dersom noe av dette gjelder deg.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn og ungdom yngre enn 16 år. Det er fordi Velsipity ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Velsipity

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt, eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er fordi Velsipity kan påvirke hvordan enkelte andre legemidler virker. Enkelte andre legemidler kan også ha påvirkning på hvordan Velsipity virker.

Før du tar Velsipity, må du informere legen spesielt hvis du bruker eller nylig har brukt noen av følgende legemidler:

- Legemidler for kontroll av hjertefrekvens og blodtrykk (betablokkere og kalsiumkanalblokkere). Bruk av slike legemidler kan forsterke effekten av Velsipity på uregelmessige hjerteslag.
- Legemidler for kontroll av hjerterytmen (antiarytmika) eller hjerteslagene.
- Legemidler som påvirker immunforsvaret. Bruk av slike legemidler samtidig med Velsipity kan svekke immunforsvaret.
- Vaksiner. Snakk med lege hvis du trenger å ta en vaksine. Du skal unngå å ta Velsipity i minst de siste 2 ukene før, og i minst de første 4 ukene etter at du har fått en levende vaksine.
- Flukonazol (en behandling av soppinfeksjon) og visse andre legemidler kan øke nivået av Velsipity i blodet, noe som gir økt risiko for bivirkninger av Velsipity. Det anbefales at du ikke tar disse legemidlene samtidig med Velsipity. Legen din vil snakke med deg om dette.
- Rifampicin, enzalutamid og visse andre legemidler kan redusere nivået av Velsipity i blodet, noe som reduserer effekten. Det anbefales at du ikke tar disse legemidlene samtidig med Velsipity. Legen din vil snakke med deg om dette.

Velsipity kan gi en svak økning i nivåene av hormoner som blir frigjort fra noen prevensjonsmidler som inntas via munnen. Du vil fremdeles være beskyttet mot graviditet, men risikoen for bivirkninger av prevensjonsmiddelet kan være høyere. Snakk med lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger.

Graviditet, prevensjon og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet og prevensjon

Bruk ikke Velsipity under graviditet, hvis du prøver å bli gravid, eller hvis du kan bli gravid og ikke bruker sikker prevensjon. Hvis Velsipity brukes under graviditet er det risiko for fosterskade. Hvis du er en kvinne som kan bli gravid vil legen informere deg om risikoen før behandlingen med Velsipity starter, og be deg ta en graviditetstest for å være sikker på at du ikke er gravid. Du må bruke sikker

prevensjon mens du bruker Velsipity og i minst 14 dager etter at du har sluttet å bruke det. Snakk med legen din om sikre prevensjonsmetoder.

Legen vil gi deg et pasientkort som forklarer hvorfor du ikke må bli gravid mens du bruker Velsipity.

Hvis du blir gravid mens du bruker Velsipity må du straks informere legen din. Legen din vil sannsynligvis stanse behandlingen (se «Dersom du avbryter behandling med Velsipity» i avsnitt 3), og kontroller vil bli utført for å overvåke helsen til det ufødte barnet.

Amming

Du bør ikke amme mens du bruker Velsipity. Det er for å unngå at barnet får bivirkninger, siden Velsipity kan gå over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at Velsipity skal ha noen innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Du kan imidlertid føle deg svimmel etter at du har tatt Velsipity. Hvis det skjer, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

Velsipity inneholder tartrazin (E 102)

Fargestoffet i Velsipity inneholder tartrazin (E 102), noe som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Velsipity inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Velsipity

Velsipity vil bli startet under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av ulcerøs kolitt. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Bruksmåte

- Den anbefalte dosen av Velsipity er én 2 mg tablett én gang daglig.
- Ta Velsipity sammen med mat de første 3 dagene. Deretter kan du ta Velsipity daglig med eller uten mat.
- Svelg tablettene hel sammen med vann. Tabletten skal ikke deles, knuses eller tygges før du svelger den, da det kan endre hvor mye av legemidlet som tas opp i kroppen.

Dersom du tar for mye av Velsipity

Dersom du har tatt mer av Velsipity enn du skal, må du snakke med legen din eller oppsøke legevakt umiddelbart. Ta med deg legemiddelpakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Velsipity

Dersom du har glemt å ta en dose av Velsipity, skal du ta den neste dosen til vanlig tid. Du skal ikke ta en dobbel dose..

Dersom du avbryter behandling med Velsipity

Ikke avbryt behandlingen med Velsipity eller endre dosen uten å snakke med legen din først. Hvis legen din bestemmer at du skal ta en pause i behandlingen på 7 eller flere dager på rad, skal legemidlet tas med mat de 3 første dagene når du begynner å ta Velsipity igjen. Deretter kan du ta Velsipity med eller uten mat.

Hvis du starter opp igjen med Velsipity etter å ha stoppet behandlingen i 7 eller flere dager på rad, kan effekten på hjertefrekvensen som kan ses når behandlingen først startes, komme tilbake, og det kan være nødvendig å overvåke deg på sykehuset eller klinikken. Du skal ikke starte med Velsipity igjen etter å ha stoppet behandlingen i mer enn 7 dager på rad uten å rådføre deg med legen din.

Velsipity vil fortsatt være i kroppen din i opptil 14 dager etter at du har sluttet å ta det. Antallet hvite blodceller (antall lymfocytter) kan forbli lavt i opptil omtrent 2 uker, og bivirkninger som er beskrevet i dette pakningsvedlegget kan fortsatt forekomme i denne perioden (se «Mulige bivirkninger» i avsnitt 4).

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Informér lege eller apotek med en gang hvis du opplever noen av bivirkningene som er listet opp nedenfor, da de kan bli alvorlige:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- bradykardi (langsomme hjerteslag)
- hypertensjon (høyt blodtrykk)
- urinveisinfeksjon (infeksjon i de delene av kroppen som samler og skiller ut urin)
- nedre luftveisinfeksjon (infeksjon i nedre luftveier eller lunger)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- atrioventrikulær blokk (en type hjerterytmeforstyrrelse)
- makulaødem (hevelse i makula, den sentrale delen av netthinnen (retina) bak i øyet)

Andre bivirkninger

Informér lege eller apotek umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lymfopeni (lave nivåer av lymfocytter, en type hvite blodceller)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- hyperkolesterolemi (høyt nivå av kolesterol i blodet)
- hodepine
- svimmelhet
- økt nivå av leverenzymmer i blodprøver, som kan være et tegn på problemer med leverfunksjonen
- nøytropeni (lave nivåer av nøytrofile granulocytter, en type hvite blodceller)
- nedsatt syn

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Velsipity

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen, blisterbrettet og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager skade på pakningen eller tegn til at den er tuklet med.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Velsipity

- Virkestoff er etrasimod. Hver filmdrasjerte tablett inneholder etrasimodarginin tilsvarende 2 mg etrasimod.
- Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne

Magnesiumstearat (E 470b), mannitol (E 421), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460i), natriumstivelseglykolat type A

Tablettdrasjering

Briljantblå FCF aluminiumslakk (E 133), indigokarmin aluminiumslakk (E 132), tartrazin aluminiumslakk (E 102), makrogol 4000 (E 1521), polyvinylalkohol (E 1203), talkum (E 553b) og titandioksid (E 171)

Hvordan Velsipity ser ut og innholdet i pakningen

Velsipity 2 mg er en grønn, rund, filmdrasjert tablett som er ca. 6 mm i diameter og som har «ETR» på den ene siden og «2» på den andre siden.

Pakningsstørrelser:

- Boks med 30 filmdrasjerte tabletter
- Blisterpakning med 28 filmdrasjerte tabletter
- Blisterpakning med 98 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Belgia

Tilvirkere

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

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

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.