

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Velsipity 2 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller etrasimodarginin motsvarande 2 mg etrasimod.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,0156 mg av färgämnet tartrazin (E102).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Grön, rund, filmdragerad tablett med en diameter på cirka 6 mm, märkt med ”ETR” på ena sidan och ”2” på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Velsipity är indicerat för behandling av patienter i åldern 16 år och äldre med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit (UC) som haft otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller varit intoleranta mot antingen konventionell behandling eller mot ett biologiskt läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska inledas under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av ulcerös kolit.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 2 mg etrasimod en gång dagligen.

Missad dos

Om en dos missas ska den ordinerade dosen tas vid nästa planerade tid. Nästa dos ska inte dubbleras.

Dosavbrott

Om behandlingen avbryts under 7 eller fler dagar i följd rekommenderas att behandlingen återupptas tillsammans med mat under de första 3 doserna.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering behövs för patienter som är äldre än 65 år (se avsnitt 5.2).

Etrasimod ska användas med försiktighet hos patienter som är äldre än 65 år då tillgängliga data är begränsade och på grund av en möjlig ökad risk för biverkningar i denna population.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Etrasimod ska inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för etrasimod för barn och ungdomar under 16 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Då data för ungdomar i åldern 16 år och äldre är begränsade ska etrasimod användas med försiktighet, särskilt när kroppsvikten är mindre än 40 kg, på grund av risken för ökad exponering (se avsnitt 5.2).

Administreringsätt

Oral användning.

Det rekommenderas att etrasimod administreras tillsammans med mat under de första 3 dagarna för att dämpa eventuella övergående hjärtfrekvenssänkande effekter i samband med behandlingsstart (se avsnitt 4.4). Etrasimod kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Tabletterna ska sväljas hela med vatten och de ska inte delas, krossas eller tuggas då dessa tillvägagångssätt inte har studerats i kliniska studier.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Immunbristtillstånd (se avsnitt 4.4).
- Patienter som under de senaste 6 månaderna har haft hjärtinfarkt, instabil angina pectoris, stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA), dekompenserad hjärtsvikt som krävt sjukhusinläggning, eller hjärtsvikt av klass III/IV enligt NYHA (New York Heart Association).
- Patienter som haft eller har andra eller tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block av Mobitz typ 2, sjuk sinusknuta (Sick Sinus Syndrome) eller sinoatriellt block, om inte patienten har en fungerande pacemaker.
- Allvarliga aktiva infektioner, aktiva kroniska infektioner såsom hepatit eller tuberkulos (se avsnitt 4.4).
- Aktiva maligniteter.
- Kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Bradyarytmi och fördröjd atrioventrikulär överledning

Insättning av behandling med etrasimod

Innan behandling med etrasimod inleds ska ett elektrokardiogram (EKG) göras för alla patienter för att bedöma om hjärtproblem föreligger. Hos patienter med vissa underliggande tillstånd rekommenderas övervakning vid första dosen (se nedan). Vid återinsättning av behandling efter ett uppehåll i 7 dagar i

följd eller längre kan ett ytterligare baslinje-EKG och/eller övervakning övervägas, beroende på resultaten vid den första bedömningen, förändrade patientkaraktäristika och uppehållets längd.

Insättning av behandling med etrasimod kan leda till en övergående sänkning av hjärtfrekvensen och fördröjd AV-överledning (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Försiktighet ska iaktas när etrasimod sätts in hos patienter som får behandling med betablockerare till följd av potentiella additiva effekter på hjärtfrekvenssänkningen. Liknande försiktighet ska iaktas om patienter får kalciumkanalblockerare, QT-förlängande läkemedel, antiarytmiska substanser av klass Ia och klass III (se avsnitt 4.5), eftersom administrering av dessa substanser tillsammans med etrasimod kan leda till additiva effekter.

Ett tillfälligt uppehåll i behandling med betablockerare kan behövas innan etrasimod sätts in, beroende på hjärtfrekvensen i vila före insättning av etrasimod (se även avsnittet nedan och avsnitt 4.5). Om ett uppehåll bedöms vara nödvändigt kan behandlingen med betablockerare återupptas, beroende på när patienten når baslinjevärdet för hjärtfrekvensen. Behandling med betablockerare kan sättas in hos patienter som får stabila doser av etrasimod.

Innan etrasimod sätts in ska råd inhämtas från kardiolog för att fastställa total nytta-risk och den lämpligaste övervakningsstrategin för patienter med följande tillstånd:

- Signifikant QT-förlängning (QTcF \geq 450 ms för män, \geq 470 ms för kvinnor).
- Arytmier som kräver behandling med antiarytmika av klass Ia eller klass III.
- Instabil ischemisk hjärtsjukdom, anamnes på hjärtstillestånd, cerebrovaskulär sjukdom (som inträffat mer än 6 månader före behandlingsstart) eller okontrollerad hypertoni.
- Anamnes på symtomatisk bradykardi, recidiverande kardiell synkope eller svår obehandlad sömnapné.

Övervakning efter första dosen hos patienter med vissa befintliga hjärtsjukdomar

På grund av risken för övergående sänkningar av hjärtfrekvensen vid insättning av etrasimod rekommenderas övervakning under 4 timmar avseende tecken och symtom på symtomatisk bradykardi efter första dosen för patienter med hjärtfrekvens i vila $<$ 50 slag/minut, andra gradens AV-block [Mobitz typ 1], tidigare hjärtinfarkt eller hjärtsvikt (se avsnitt 4.3).

Under dessa 4 timmar ska patienterna övervakas med puls- och blodtrycksmätning en gång per timme. EKG rekommenderas före och i slutet av 4-timmarsperioden.

Ytterligare övervakning för patienter rekommenderas om följande föreligger i slutet av 4-timmarsperioden:

- Hjärtfrekvensen är $<$ 45 slag/minut.
- Hjärtfrekvensen ligger på det lägsta värdet efter att dosen gavs. Detta tyder på att den maximala sänkningen av hjärtfrekvensen möjligen inte har inträffat ännu.
- EKG visar tecken på ett nytt AV-block av andra graden eller högre.
- QTc-intervall är \geq 500 ms.

I dessa fall ska lämplig behandling sättas in och patienten ska kvarstå under observation tills symtomen/fyndet har försvunnit. Om medicinsk behandling krävs ska övervakningen fortsätta under natten och 4-timmarsövervakningen ska upprepas efter den andra dosen av etrasimod.

Infektioner

Risk för infektioner

Till följd av reversibel sekvestrering av lymfocyter i lymfvävnad orsakar etrasimod en genomsnittlig minskning av antalet perifera lymfocyter i blodet på mellan 43 och 55 % från baslinjevärdena till vecka 52 (se avsnitt 5.1). Etrasimod kan därför öka känsligheten för infektioner (se avsnitt 4.8).

Innan behandling sätts in ska nyligen tagen fullständig blodstatus (d.v.s. inom de senaste 6 månaderna eller efter utsättning av tidigare UC-behandling) inklusive lymfocytantal finnas tillgänglig.

Bedömning av fullständig blodstatus rekommenderas också regelbundet under behandlingen. Vid bekräftat absolut lymfocytantal $<0,2 \times 10^9/l$ ska behandlingen med etrasimod avbrytas tills nivåerna når $>0,5 \times 10^9/l$ då återinsättning av etrasimod kan övervägas (se avsnitt 4.2).

Insättning av etrasimod till patienter med aktiv infektion ska senareläggas tills infektionen har försvunnit (se avsnitt 4.3).

Patienterna ska instrueras att omedelbart rapportera symtom på infektion till läkare. Effektiva diagnostiska och terapeutiska strategier ska användas till patienter med symtom på infektion under behandlingen.

Om en patient utvecklar en allvarlig infektion ska uppehåll med etrasimod övervägas.

Eftersom kvarvarande farmakodynamiska effekter, exempelvis sänkning av antalet perifera lymfocyter, kan kvarstå i upp till 2 veckor efter att etrasimod har satts ut, ska vaksamheten avseende infektion fortsätta under hela denna period (se avsnitt 5.1).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML är en opportunistisk virusinfektion i hjärnan orsakad av John Cunningham virus (JCV) som vanligtvis förekommer hos patienter med nedsatt immunförsvar och som kan leda till döden eller svår funktionsnedsättning. Typiska symtom förknippade med PML varierar, utvecklas under dagar eller veckor och inkluderar progressiv svaghet i ena sidan av kroppen eller klumpighet i extremiteterna, synrubbingar och förändringar i tänkande, minne och orienteringsförmåga som leder till förvirring och personlighetsförändringar.

PML har rapporterats hos patienter med multipel skleros som behandlas med sfinosin 1-fosfatreceptormodulatorer (S1P-receptormodulatorer) och har förknippats med vissa riskfaktorer (t.ex. immunsupprimerade patienter eller kombinationsbehandling med flera olika immunsuppressiva läkemedel). Läkare ska vara vaksamma på kliniska symtom eller oförklarliga neurologiska fynd som kan tyda på PML. Vid misstanke om PML ska behandling med etrasimod skjutas upp tills PML har uteslutits med en lämplig diagnostisk utvärdering.

Om PML bekräftas ska behandlingen med etrasimod sättas ut.

Tidigare och samtidig behandling med antineoplastiska, immunmodulerande eller icke-kortikosteroida immunsuppressiva läkemedel

I kliniska studier fick patienter som fick etrasimod inte samtidig behandling med antineoplastiska, immunmodulerande eller icke-kortikosteroida immunsuppressiva läkemedel som används vid UC-behandling. I kliniska studier var samtidig användning av kortikosteroider tillåtet. Långtidsdata om samtidig användning av etrasimod och kortikosteroider är dock begränsade (se avsnitt 5.1).

Antineoplastiska, immunmodulerande och immunsuppressiva behandlingar (inklusive kortikosteroider) ska administreras med försiktighet tillsammans med etrasimod på grund av risken för additiva effekter på immunsystemet under denna typ av behandling (se avsnitt 4.5).

Vid byte till etrasimod från immunsuppressiv behandling ska varaktigheten av effekten och verkningsmekanismen beaktas för att undvika oavsiktliga additiva effekter på immunsystemet. En lämplig utsättningsperiod kan behöva tillämpas.

Vaccinationer

Inga kliniska data finns tillgängliga om säkerhet och effekt av vaccinationer hos patienter som tar etrasimod. Vaccinationer kan vara mindre effektiva om de administreras under behandling med

etrasimod. Om vaccination med levande försvagat vaccin krävs ska det administreras minst 4 veckor före insättning av etrasimod. Användning av levande, försvagade vacciner ska undvikas under behandlingen med etrasimod och under minst 2 veckor efter behandlingsavslut (se avsnitt 5.1).

Det rekommenderas att vaccination sker enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination innan behandlingen med etrasimod påbörjas.

Lever-skada

Förhöjda aminotransferaser kan förekomma hos patienter som får etrasimod (se avsnitt 4.8). Nyligen uppmätta nivåer av transaminaser och bilirubin (d.v.s. inom de senaste 6 månaderna) ska finnas tillgängliga innan behandlingen med etrasimod påbörjas.

I avsaknad av kliniska symtom ska nivåerna av levertransaminaser och bilirubin kontrolleras månad 1, 3, 6, 9 och 12 under behandlingen och därefter med jämna mellanrum.

Hos patienter som under behandling utvecklar symtom som tyder på nedsatt leverfunktion, såsom oförklarligt illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, anorexi eller gulsot och/eller mörkfärgad urin ska leverenzymerna kontrolleras. Etrasimod ska sättas ut om signifikant leverskada föreligger (t.ex. om alaninaminotransferas (ALAT) överstiger 3 gånger den övre normalgränsen (upper limit of normal, ULN) och totalt bilirubin överstiger 2 gånger ULN).

Återsättning av behandlingen beror på om annan orsak till leverskadan fastställs samt på nyttan för patienten med att återuppta behandlingen med etrasimod jämfört med riskerna för återkommande leverdysfunktion. Även om det saknas data för att fastställa att patienter med befintlig leversjukdom har ökad risk att utveckla förhöjda värden på leverfunktionstester när de tar etrasimod, ska försiktighet iaktas för patienter med kliniskt signifikant leversjukdom i anamnesen.

Förhöjt blodtryck

I kliniska studier rapporterades hypertoni oftare för patienter som behandlades med etrasimod än för patienter som behandlades med placebo (se avsnitt 4.8). Blodtrycket ska kontrolleras under behandling med etrasimod och hanteras på lämpligt sätt.

Fertila kvinnor

Baserat på djurstudier kan etrasimod orsaka fosterskador (se avsnitt 4.6 och 5.3). På grund av risken för fostret är etrasimod kontraindicerat under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.6). Innan behandlingen påbörjas ska fertila kvinnor informeras om denna risk för fostret, ta ett graviditetstest som ska vara negativt samt använda effektiva preventivmedel under behandlingen och under minst 14 dagar efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6).

Makulaödem

S1P-receptormodulatorer, inklusive etrasimod, har förknippats med en ökad risk för makulaödem (se avsnitt 4.8). En oftalmologisk bedömning av ögonbotten, inklusive makula, rekommenderas nära behandlingsstarten för alla patienter samt om de vid något tillfälle får synförändringar medan de tar etrasimod.

Patienter med diabetes mellitus, uveit eller underliggande/samtidigt förekommande retinal sjukdom i anamnesen har ökad risk för makulaödem under behandling med etrasimod (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter med diabetes mellitus, uveit eller retinal sjukdom i anamnesen genomgår en oftalmisk bedömning nära in på behandlingsstart samt uppföljande kontroller under behandlingen.

Patienter med visuella symtom på makulaödem ska utvärderas och behandlingen med etrasimod ska sättas ut om makulaödem bekräftas. Beslutet om huruvida behandling med etrasimod ska återupptas när symtomen upphört ska fattas med hänsyn till potentiell nytta och risker för den enskilda patienten.

Maligniteter

Fall av maligniteter (inklusive hudmaligniteter) har rapporterats hos patienter som behandlas med S1P-receptormodulatorer. Om en misstänkt hudlesion observeras ska den bedömas omedelbart.

Eftersom det finns en potentiell risk för malign hudtillväxt ska patienter som behandlas med etrasimod varnas för exponering för solljus utan skydd. Dessa patienter ska inte få samtidig ljusbehandling med UVB-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Sällsynta fall av PRES har rapporterats hos patienter som får S1P-receptormodulatorer. Om en patient som behandlas med etrasimod utvecklar neurologiska eller psykiatriska symtom/tecken (t.ex. nedsatta kognitiva funktioner, beteendeförändringar, kortikala synrubbingar eller andra neurologiska kortikala symtom/tecken), symtom som tyder på ökat intrakraniellt tryck eller accelererad neurologisk försämring ska läkaren omedelbart utföra en fullständig fysisk och neurologisk undersökning och överväga MRT-undersökning. Symtom på PRES är vanligtvis reversibla men kan utvecklas till ischemisk stroke eller cerebral blödning. Om diagnos och behandling dröjer kan det få permanenta neurologiska följder. Vid misstanke om PRES ska behandling med etrasimod sättas ut.

Interaktion med andra läkemedel, CYP2C9-polymorfism

Etrasimod ska inte administreras samtidigt med ett läkemedel eller en kombination av läkemedel som är måttliga till starka hämmare av två eller flera av CYP-enzymerna CYP2C8, CYP2C9 eller CYP3A4. Detta på grund av risken för ökad exponering för etrasimod (se avsnitt 4.5).

Användning av etrasimod rekommenderas inte vid samtidig administrering av ett läkemedel eller en kombination av läkemedel som är måttliga till starka inducerare av två eller flera av CYP-enzymerna CYP2C8, CYP2C9 eller CYP3A4. Detta på grund av risken för minskad exponering för etrasimod (se avsnitt 4.5).

Användning av etrasimod rekommenderas inte till patienter som är eller misstänks vara långsamma metaboliserare av CYP2C9 (<5 % av befolkningen) och som tar läkemedel som är måttliga eller starka hämmare av CYP2C8 och/eller CYP3A4 (se avsnitt 4.5). Detta på grund av risken för ökad exponering för etrasimod.

Effekter på andningsvägar

Minskningar av absolut forcerad utandningsvolym under 1 sekund (FEV₁) och forcerad vitalkapacitet (FVC) observerades hos patienter som behandlades med S1P-receptormodulatorer, inklusive etrasimod. Etrasimod ska användas med försiktighet hos patienter med allvarlig respiratorisk sjukdom (t.ex. lungfibros, astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)).

Hjälpämnen

Tartrazin

Detta läkemedel innehåller tartrazin (E102) som kan orsaka allergiska reaktioner.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av CYP2C8-, CYP2C9- och CYP3A4-hämmare på etrasimod

Samtidig administrering av etrasimod vid steady state-nivåer av flukonazol (måttlig CYP2C9- och CYP3A4-hämmare) ökade exponeringen (area under the curve, AUC) för etrasimod med 84 %. Samtidig administrering av etrasimod med ett läkemedel eller en kombination av läkemedel som är måttliga till starka hämmare av två eller flera av CYP-enzymerna CYP2C8, CYP2C9 eller CYP3A4 (t.ex. flukonazol) ökar exponeringen för etrasimod och rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Effekt av CYP2C8-, CYP2C9- och CYP3A4-inducerare på etrasimod

Samtidig administrering av etrasimod och rifampicin (stark CYP3A4- och måttlig CYP2C8- och CYP2C9-inducerare) minskade exponeringen (AUC) för etrasimod med 49 %. Samtidig administrering av etrasimod med ett läkemedel eller en kombination av läkemedel som är måttliga till starka inducerare av två eller flera av CYP-enzymerna CYP2C8, CYP2C9 eller CYP3A4 (t.ex. rifampicin och enzalutamid) minskar exponeringen för etrasimod och rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Effekt av CYP2C9-polymorfism

På grund av risken för ökad exponering för etrasimod rekommenderas inte administrering av etrasimod till patienter som är eller misstänks vara långsamma metaboliserare av CYP2C9 (<5 % av befolkningen) och som samtidigt tar läkemedel som är måttliga eller starka hämmare av CYP2C8 och/eller CYP3A4 (se avsnitt 4.4).

Betablockerare och kalciumkanalblockerare

Insättning av en betablockerare vid stabil behandling med etrasimod har inte studerats.

Effekten av samtidig administrering av etrasimod och en kalciumkanalblockerare har inte studerats.

Försiktighet rekommenderas för patienter som får läkemedel som sänker hjärtfrekvensen eller fördröjer den atrioventrikulära överledningen på grund av de potentiella additiva effekterna på sänkningen av hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4).

Antiarytmika, QT-förlängande läkemedel, läkemedel som kan sänka hjärtfrekvensen

Etrasimod har inte studerats hos patienter som tar QT-förlängande läkemedel.

Antiarytmika av klass Ia (t.ex. kinidin och prokainamid) och klass III (t.ex. amiodaron och sotalol) har förknippats med fall av torsades de pointes hos patienter med bradykardi. En kardiolog ska rådfrågas om behandling med etrasimod övervägs för patienter som behandlas med antiarytmika av klass Ia eller klass III (se avsnitt 4.4).

På grund av de potentiella additiva effekterna på hjärtfrekvensen ska en kardiolog rådfrågas om behandling med etrasimod övervägs hos patienter som behandlas med QT-förlängande läkemedel (se avsnitt 4.4).

Antineoplastiska, immunmodulerande eller icke-kortikosteroida immunsuppressiva behandlingar

Etrasimod har inte studerats i kombination med antineoplastiska, immunmodulerande eller icke-kortikosteroida immunsuppressiva läkemedel. Försiktighet ska iaktas under samtidig administrering på grund av risken för additiva effekter på immunsystemet under denna typ av behandling och veckorna efter administrering (se avsnitt 4.4).

Vaccination

Vaccinationer kan vara mindre effektiva om de ges under behandling och upp till 2 veckor efter avslutad behandling med etrasimod. Användning av levande försvagat vaccin kan innebära en infektionsrisk och ska därför undvikas under behandling med etrasimod och i minst 2 veckor efter utsättning av behandling med etrasimod (se avsnitt 4.4).

Orala preventivmedel

Vid samtidig administrering av etrasimod observerades inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetik och farmakodynamik för ett oralt preventivmedel innehållande 30 mikrogram etinylestradiol och 150 mikrogram levonorgestrel. Samtidig administrering av etrasimod med ett oralt preventivmedel som innehåller etinylestradiol och levonorgestrel ökar AUC-värdena för etinylestradiol och levonorgestrel med cirka 24 % respektive 32 %.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Velsipity är kontraindicerat hos fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel (se avsnitt 4.3). Innan behandling för fertila kvinnor inleds ska därför ett negativt graviditetstest finnas tillgängligt och rådgivning gällande den allvarliga risken för fostret tillhandahållas. Till följd av den tid det tar för kroppen att eliminera etrasimod efter avbruten behandling kan den potentiella risken för fostret kvarstå. Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandling med etrasimod och under minst 14 dagar efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Specifika åtgärder är också inkluderade i checklistan för hälso- och sjukvårdspersonal. Dessa åtgärder ska implementeras innan etrasimod ordineras till kvinnor samt under behandlingen.

Graviditet

Det finns en begränsad mängd data från användningen av etrasimod hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Klinisk erfarenhet från en annan SIP-receptormodulator visar på en dubbelt så hög risk för allvarliga medfödda missbildningar när den ges under graviditet jämfört med den frekvens som observerats i den allmänna befolkningen. Baserat på erfarenhet från människa kan etrasimod orsaka medfödda missbildningar vid administrering under graviditetens första trimester. De begränsade data från människa som är tillgängliga tyder även på en ökad risk för onormala graviditetsutfall. Velsipity är därför kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Behandling med etrasimod ska avbrytas minst 14 dagar före en planerad graviditet (se avsnitt 4.4). Om en kvinna blir gravid under behandlingen ska etrasimod sättas ut omedelbart. Medicinsk rådgivning ska ges avseende risken för skadliga effekter på fostret som är förknippade med behandling och uppföljningsundersökningar ska göras.

Amning

Det är okänt om etrasimod utsöndras i bröstmjölks. En studie på digivande råttor tydde på att etrasimod utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Etrasimod ska inte användas under amning.

Fertilitet

Effekten av etrasimod på fertiliteten hos människa har inte utvärderats. Vid djurstudier observerades inga negativa effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Etrasimod har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter som upplever yrsel efter att de tagit etrasimod ska dock avstå från att framföra fordon och använda maskiner tills yrseln har försvunnit (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är lymfopeni (11 %) och huvudvärk (7 %).

Tabell över biverkningar

De biverkningar som observerats hos patienter som behandlas med etrasimod redovisas nedan enligt klassificering av organsystem och frekvens. Inom varje klassificering och frekvensgrupp presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tabell 1: Biverkningar

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		Urinvägsinfektion ^a , nedre luftvägsinfektion ^b	
Blodet och lymfsystemet	Lymfopeni ^c	Neutropeni	
Metabolism och nutrition		Hyperkolesterolemi ^d	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel	
Ögon		Synnedstättning	Makulaödem
Hjärtat		Bradykardi ^e	Atrioventrikulärt block ^f
Blodkärl		Hypertoni	
Lever och gallvägar		Förhöjt leverenzym	

^a Urinvägsinfektion inkluderar urinvägsinfektion och cystit.

^b Nedre luftvägsinfektion inkluderar bronkit och lunginflammation.

^c Lymfopeni inkluderar lymfopeni, minskat lymfocytantal och minskad procentandel lymfocyter.

^d Hyperkolesterolemi inkluderar hyperkolesterolemi och förhöjt kolesterol i blodet.

^e Bradykardi inkluderar bradykardi och sinusbradykardi. Se ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan.

^f Atrioventrikulärt block inkluderar första eller andra gradens Mobitz typ 1. Se ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Bradyarytmi

I ELEVATE UC 52 och ELEVATE UC 12 rapporterades bradykardi som en biverkning på första behandlingsdagen hos 1,5 % av patienterna som behandlades med etrasimod. Dag 2 rapporterades bradykardi som en biverkning hos 0,4 % av patienterna som behandlades med etrasimod. Bradykardi noterades oftare vid EKG-övervakning (se avsnitt 5.1).

I ELEVATE UC 52 och ELEVATE UC 12 rapporterades händelser av första eller andra gradens AV-block Mobitz typ 1 som en biverkning på första behandlingsdagen hos 0,6 % av patienterna som behandlades med etrasimod. Händelserna med AV-block var mestadels övergående och asymtomatiska. Förlängning av PQ-tid noterades oftare vid EKG-övervakning (se avsnitt 5.1).

Infektioner

I ELEVATE UC 52 och ELEVATE UC 12 var den totala frekvensen av infektioner och frekvensen av allvarliga infektioner hos patienter som behandlades med etrasimod jämförbar med dem hos patienter som fick placebo (18,8 % jämfört med 17,7 % respektive 0,6 % jämfört med 1,9 %). Etrasimod ökade risken för urinvägsinfektion och nedre luftvägsinfektioner (se tabell 1).

Minskning av antalet lymfocyter och neutrofiler i blodet

Etrasimod blockerar delvis och reversibelt lymfocyternas förmåga att lämna lymfatiska organ, vilket minskar antalet lymfocyter i perifert blod (se avsnitt 5.1). Andelen patienter som behandlades med etrasimod och fick ett lägre lymfocytantal än $0,2 \times 10^9/l$ var 3,5 % i ELEVATE UC 52 och ELEVATE UC 12. Dessa händelser ledde inte till att behandlingen avslutades. Etrasimod orsakade en reversibel minskning av antalet neutrofiler. Andelen patienter som behandlades med etrasimod och fick ett lägre neutrofilantal än $0,5 \times 10^9/l$ var 0,2 % i ELEVATE UC 52 och ELEVATE UC 12. Dessa händelser ledde inte till att behandlingen avslutades.

Förhöjda leverenzymmer

I ELEVATE UC 52 och ELEVATE UC 12 förekom förhöjningar av ALAT som var 5 gånger och 3 gånger ULN eller högre hos 0,9 % respektive 4,0 % av patienterna som behandlades med etrasimod.

Majoriteten (75 %) av patienterna med ALAT högre än 3 gånger ULN fortsatte behandlingen med etrasimod och deras värden återgick till mindre än 3 gånger ULN under behandlingen.

Sammantaget var andelen som avbröt behandlingen på grund av förhöjda leverenzymmer 0,4 % för patienter som behandlades med etrasimod.

Förhöjt leverenzym inkluderar förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt leverenzym, onormal leverfunktion, leversjukdom, onormalt leverfunktionstest och förhöjda transaminaser (se tabell 1).

Förhöjt blodtryck

I ELEVATE UC 52 och ELEVATE UC 12 fick patienterna som behandlades med etrasimod en genomsnittlig ökning som var cirka 1 till 4 mmHg i systoliskt blodtryck och cirka 1 till 2 mmHg i diastoliskt blodtryck. Ökningen upptäcktes först efter 2 veckors behandling och kvarstod inom det angivna genomsnittliga intervallet för blodtrycksökningar under hela behandlingen. Hypertoni rapporterades som en biverkning för 2,1 % av patienterna som behandlades med etrasimod. Samtliga händelser var av lindrig till måttlig allvarlighetsgrad.

Makulaödem

I ELEVATE UC 52 och ELEVATE UC 12 rapporterades makulaödem hos 0,4 % av patienterna som behandlades med etrasimod.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Vid överdosering av etrasimod ska patienterna övervakas med avseende på tecken och symtom på bradykardi, vilket kan inkludera övervakning över natten. Regelbundna kontroller av hjärtfrekvens, blodtryck och EKG ska göras. Det finns ingen specifik antidot mot etrasimod. Sänkningen av hjärtfrekvensen som etrasimod inducerar kan reverseras med parenteralt atropin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AE05

Verkningsmekanism

Etrasimod är en svingosin 1-fosfatreceptormodulator (S1P-receptormodulator) som binder till S1P-receptor 1, 4 och 5 (S1P_{1,4,5}) och är en balanserad G-protein- och beta-arrestinagonist på S1P₁. Etrasimod har minimal aktivitet på S1P₃ och ingen aktivitet på S1P₂. Etrasimod blockerar delvis och reversibelt lymfocyternas förmåga att lämna lymfatiska organ, vilket minskar antalet lymfocyter i perifert blod och minskar därmed antalet aktiverade lymfocyter i vävnaden.

Mekanismen som ger etrasimod terapeutisk effekt vid UC är okänd men kan innefatta en minskning av lymfocytmigrationen till områden med inflammation. Minskningen av lymfocyter i perifer cirkulation, inducerad av etrasimod, har differentiella effekter på subpopulationer av leukocyter, med större minskning av celler som är involverade i det adaptiva immunförsvaret som är involverat i att driva UC-patologin. Etrasimod har minimal påverkan på celler som är involverade i det medfödda immunförsvaret och bidrar till den immunologiska övervakningen.

Farmakodynamiska effekter

Hjärtfrekvens och hjärtrytm

Etrasimod kan resultera i en övergående sänkning av hjärtfrekvensen och fördröjning av AV-överledningen vid behandlingsstart (se avsnitt 4.4 och 4.8). Dag 1 för ELEVATE UC 52 och ELEVATE UC 12 med UC-patienter, hade 33 % av deltagarna bradykardi (nadir för hjärtfrekvens mindre än 60 slag/minut inom de första 4 timmarna) eller signifikant bradykardi hos 2,5 % (nadir för hjärtfrekvens mindre än 50 slag/minut). Inga patienter hade en hjärtfrekvens som var mindre än 40 slag/minut efter första dosen. Den största genomsnittliga sänkningen av hjärtfrekvensen observerades vid timme 2 eller 3 efter administrering vid dag 1. Dag 1 var den genomsnittliga (SD) förändringen av PQ-tid från före administrering till 4 timmar efter administrering av etrasimod 5,5 ms (18,84). Förlängning av PQ-tid med mer än 200 ms noterades med EKG hos 5,1 % av deltagarna och förlängning av högre grad (>230 ms) hos 1,8 % av deltagarna.

Minskning av antalet lymfocyter och neutrofiler i blodet

I kontrollerade kliniska studier minskade det genomsnittliga lymfocytantalet till cirka 50 % av baslinjevärdet efter 2 veckor (ungefärligt genomsnittligt lymfocytantal i blodet $0,9 \times 10^9/l$) i överensstämmelse med verkningsmekanismen och de sänkta lymfocytantalerna bibehölls vid behandling med etrasimod en gång dagligen. En minskning av antalet neutrofiler observerades i kontrollerade kliniska studier med etrasimod. Genomsnittligt neutrofilantal var i allmänhet inom det normala

intervallet under behandlingen med etrasimod. Det minskade antalet neutrofiler kvarstod under behandlingen med etrasimod och var reversibelt efter att behandlingen avslutades.

B-celler [CD19⁺] och T-celler [CD3⁺], T-hjälparceller [CD3⁺CD4⁺] och undergrupper av cytotoxiska T-celler [CD3⁺CD8⁺] i perifert blod minskade. Naturliga mördarceller och monocyter minskade däremot inte. T-hjälparceller påverkades mer av etrasimod än cytotoxiska T-celler.

Det absoluta lymfocytantalet i perifert blod återgick till det normala intervallet för 90 % av patienterna inom 1 till 2 veckor efter avslutad behandling baserat på en populationsfarmakokinetisk/-farmakodynamisk modell.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av etrasimod utvärderades i 2 randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier (ELEVATE UC 52 och ELEVATE UC 12) med patienter i åldern 16 till 80 år med måttligt till svårt aktiv UC.

Båda studier inkluderade patienter som haft otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller varit intoleranta mot ett eller flera av följande behandlingsalternativ: orala aminosalicylater, kortikosteroider, tiopuriner, januskinashämmare (JAK-hämmare) eller ett biologiskt läkemedel (t.ex. TNF-hämmare, anti-integriner och anti-IL-12/-23). Patienter som inkluderades i studien hade UC som bekräftats med endoskopi och histopatologi med en omfattning av sjukdomen ≥ 10 cm från analkanten. Patienter med isolerad proktit inkluderades också i studien, förutsatt att de uppfyllde alla andra inklusionskriterier.

Patienterna som inkluderades i studien hade en modifierad Mayo score (mMS) på 4–9 med en endoskopisk poäng (ES) på ≥ 2 och en delpoäng för rektal blödning (RB-delpoäng) på ≥ 1 . Den primära utvärderingen baserades på populationen med en mMS på 5–9. Patienter som ingick i studierna hade en genomsnittlig ålder på 40 år med 3 (0,4 %) patienter under 18 år och 45 (6 %) patienter som var 65 år eller äldre, 57 % var män, 82 % var kaukasier och 13 % var asiater.

För patienterna i dessa studier var följande UC-behandlingar tillåtna att användas samtidigt: stabila dagliga doser orala aminosalicylater och/eller orala kortikosteroider (≤ 20 mg prednison, ≤ 9 mg budesonid eller motsvarande steroid). Samtidig behandling med immunmodulerande medel, biologiska läkemedel, rektal 5-aminosalicylsyra och rektala kortikosteroider var inte tillåtet.

ELEVATE UC 52

ELEVATE UC 52 var en "treat through"-studie där totalt 433 patienter randomiserades till att få 2 mg etrasimod eller placebo i förhållandet 2:1 peroralt en gång dagligen. Patienterna stod kvar på sin tilldelade behandling under hela studien.

Vid baslinjen hade de inkluderade patienterna en median-mMS på 7 och 8 % av de inkluderade patienterna uppvisade isolerad proktit. Totalt 30 % av patienterna hade tidigare exponerats för biologiska läkemedel/JAK-hämmare, totalt 14 % av patienterna hade exponerats för >1 biologiskt läkemedel/JAK-hämmare och 11 % av patienterna hade tidigare exponerats för anti-integriner. Vid baslinjen fick 77 % av patienterna orala aminosalicylater och 31 % av patienterna fick orala kortikosteroider.

De co-primära effektmåtten var andelen patienter som uppnått klinisk remission vid vecka 12 och vecka 52. Klinisk remission definierades som en delpoäng för avföringsfrekvens (SF-delpoäng) på 0 (eller 1 med en minskning på ≥ 1 poäng från baslinjen), en RB-delpoäng på 0 och en ES på ≤ 1 (utan skörhet). De sekundära effektmåtten inkluderade andelen patienter som uppnådde endoskopisk förbättring, remission av symtom, läkning av slemhinnan, kliniskt svar, kortikosteroidfri klinisk remission och bibehållen klinisk remission. Den primära analysen gjordes vecka 12 och vecka 52 för patienter med måttligt till svårt aktiv sjukdom, vilket definierades som en mMS på 5–9 (se tabell 2).

Av de 433 patienterna som randomiserades fullföljde 91,7 % av patienterna i etrasimodgruppen vecka 12, respektive 86,1 % i placebogruppern. Från och med vecka 12 hade de patienter som inte förbättrats något från baslinjen eller som uppfyllde kriterierna för sjukdomsförsämring möjlighet att avbryta enligt prövarens bedömning. De kunde då fortsätta i den öppna förlängningsstudien. I denna "treat through"-studie fullföljde 55,7 % av patienterna i etrasimodgruppen vecka 52, respektive 31,9 % i placebogruppern.

En signifikant större andel av patienterna som behandlades med etrasimod uppnådde klinisk remission, endoskopisk förbättring, remission av symtom och läkning av slemhinnan vecka 12 och vecka 52, kortikosteroidfri klinisk remission och bibehållen klinisk remission vecka 52 jämfört med placebo (se tabell 2).

Tabell 2: Andel patienter som uppnått effektmått vecka 12 och vecka 52 i ELEVATE UC 52

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Behandlings- skillnad (95 % KI) ^a
	n	%	n	%	
Effektmått vecka 12					
Klinisk remission^b	10	7 %	74	27 %	20 % (13 %, 27 %)^l
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	9/93	10 %	60/194	31 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	1/42	2 %	14/80	18 %	
Endoskopisk förbättring^c	19	14 %	96	35 %	21 % (13 %, 29 %)^l
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	17/93	18 %	76/194	39 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	2/42	5 %	20/80	25 %	
Remission av symtom^d	29	22 %	126	46 %	25 % (15 %, 34 %)^l
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	22/93	24 %	101/194	52 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	7/42	17 %	25/80	31 %	
Läkning av slemhinnan^e	6	4 %	58	21 %	17 % (11 %, 23 %)^l
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	6/93	7 %	47/194	24 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	0/42	0 %	11/80	14 %	
Kliniskt svar^f	46	34 %	171	62 %	28 % (19 %, 38 %)^l
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	35/93	38 %	132/194	68 %	

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Behandlings- skillnad (95 % KI) ^a
	n	%	n	%	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	11/42	26 %	39/80	49 %	
Effektmått vecka 52					
Klinisk remission^b	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %, 32 %)^l
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	7/93	8 %	71/194	37 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	2/42	5 %	17/80	21 %	
Endoskopisk förbättring^c	14	10 %	102	37 %	27 % (19 %, 34 %)^l
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	12/93	13 %	78/194	40 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	2/42	5 %	24/80	30 %	
Remission av symtom^d	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %, 34 %)^l
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	19/93	20 %	97/194	50 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	6/42	14 %	22/80	28 %	
Läkning av slemhinnan^e	11	8 %	73	27 %	18 % (11 %, 25 %)^l
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	10/93	11 %	55/194	28 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	1/42	2 %	18/80	23 %	
Kliniskt svar^f	31	23 %	132	48 %	25 % (16 %, 34 %)^l
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	25/93	27 %	103/194	53 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	6/42	14 %	29/80	36 %	
Bibehållen klinisk remission^g	3	2 %	49	18 %	16 % (11 %, 21 %)^k
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	2/93	2 %	41/194	21 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	1/42	2 %	8/80	10 %	

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Behandlings- skillnad (95 % KI) ^a
	n	%	n	%	
Kortikosteroidfri klinisk remission^b	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %, 32 %)^l
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	7/93	8 %	71/194	37 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	2/42	5 %	17/80	21 %	
Kortikosteroidfri klinisk remission bland de patienter som behandlades med kortikosteroider vid baslinjenⁱ	3/40	8 %	27/87	31 %	23 % (10 %, 36 %)^l
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	2/26	8 %	22/59	37 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	1/14	7 %	5/28	18 %	
Kortikosteroidfri remission av symtom^j	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %, 34 %)^l
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	19/93	20 %	97/194	50 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	6/42	14 %	22/80	28 %	
Kortikosteroidfri endoskopisk förbättring^k	14	10 %	101	37 %	26 % (19 %, 34 %)^l
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	12/93	13 %	78/194	40 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	2/42	5 %	23/80	29 %	

^a Behandlingsskillnad (justerad för stratifieringsfaktorerna tidigare exponering för biologiskt läkemedel/JAK-hämmare, kortikosteroidanvändning vid baslinjen och mMS-grupp vid baslinjen).

^b Klinisk remission definierades som en SF-delpoäng på 0 (eller 1 med en minskning på ≥ 1 poäng från baslinjen), en RB-delpoäng på 0 och en ES på ≤ 1 (utan skörhet).

^c Endoskopisk förbättring definierades som en ES på ≤ 1 (utan skörhet).

^d Remission av symtom definierades som en SF-delpoäng på 0 (eller 1 med en minskning på ≥ 1 poäng från baslinjen) och en RB-delpoäng på 0.

^e Läkning av slemhinnan definierades som en ES på ≤ 1 (utan skörhet) med histologisk remission (Geboes-poäng $< 2,0$, vilket indikerar inga neutrofiler i epitelkryptorna eller lamina propria, ingen ökning av eosinofiler och ingen destruktion av kryptor, inga erosioner eller sår och ingen granulationsvävnad).

^f Kliniskt svar definierades som en minskning av mMS på ≥ 2 och ≥ 30 % från baslinjen samt en minskning av RB-delpoängen på ≥ 1 från baslinjen eller en absolut RB-delpoäng på ≤ 1 .

^g Bibehållen klinisk remission definierades som klinisk remission både vid vecka 12 och vecka 52.

^h Kortikosteroidfri klinisk remission definierades som klinisk remission vecka 52 utan kortikosteroider i minst 12 veckor direkt före vecka 52.

ⁱ Kortikosteroidfri klinisk remission bland patienter som behandlades med kortikosteroider vid baslinjen definierades som klinisk remission vid vecka 52 utan kortikosteroider under minst 12 veckor direkt före vecka 52 bland patienter som behandlades med kortikosteroider vid baslinjen.

^j Kortikosteroidfri remission av symtom definierades som en SF-delpoäng på 0 (eller 1 med en minskning på ≥ 1 poäng från baslinjen) och en RB-delpoäng på 0 i minst 12 veckor direkt före vecka 52.

^k Kortikosteroidfri endoskopisk förbättring definierades som en ES på ≤ 1 (utan skörhet) i minst 12 veckor direkt före vecka 52.

^l $p < 0,001$.

Kompletterande analys av mMS 4

Effektresultaten för patienter med en mMS på 4 (inklusive en ES på ≥ 2 och en RB-delpoäng på ≥ 1) överensstämde med den primära analysen.

Isolerad proktit

En större andel patienter med isolerad proktit vid baslinjen som behandlades med etrasimod jämfört med placebo uppnådde klinisk remission vecka 12 (46 % jämfört med 29 %) och vecka 52 (42 % jämfört med 14 %).

Tidig debut av symtomförbättring

Vid vecka 2 (första klinikbesöket) hade en större andel av patienterna som behandlades med etrasimod jämfört med placebo uppnått remission av symtom (16 % jämfört med 11 %). Vid vecka 4 hade en större andel av patienterna som behandlades med etrasimod jämfört med placebo uppnått fullständig remission av symtom (11 % jämfört med 4 %) definierat som en SF-delpoäng på 0 och en RB-delpoäng på 0.

Endoskopisk och histologisk bedömning

Normalisering av det endoskopiska utseendet på slemhinnan (endoskopisk remission) definierades som en ES på 0. En större andel av patienterna som behandlades med etrasimod jämfört med placebo uppnådde endoskopisk remission vecka 12 (15 % jämfört med 4 %), vecka 52 (26 % jämfört med 6 %) och både vecka 12 och vecka 52 (11 % jämfört med 2 %).

Endoskopisk remission och en histologisk Geboes-poäng på $< 2,0$ (indikerar inga neutrofiler i kryptor eller lamina propria och ingen ökning av eosinofiler, ingen destruktion av kryptor och inga erosioner, inga sår och ingen granulovävnad) uppnåddes av en större andel patienter som behandlades med etrasimod jämfört med placebo vecka 12 (11 % jämfört med 2 %) och vecka 52 (18 % jämfört med 5 %).

Buksamärta och trängande tarmtömningsbehov

Vecka 12 hade en större andel av patienterna som behandlades med etrasimod jämfört med placebo ingen buksamärta (27 % jämfört med 13 %) och inget trängande tarmtömningsbehov (19 % jämfört med 7 %). Vecka 52 hade en större andel av patienterna som behandlades med etrasimod jämfört med placebo ingen buksamärta (22 % jämfört med 7 %) och inget trängande tarmtömningsbehov (19 % jämfört med 8 %).

IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire)

Patienter som behandlades med etrasimod visade större förbättring avseende total IBDQ-poäng från baslinjen jämfört med placebo. Förändringarna av den totala IBDQ-poängen vecka 12 från baslinjen med etrasimod jämfört med placebo var 42,8 respektive 27,4 och förändringarna av den totala IBDQ-poängen vecka 52 från baslinjen med etrasimod jämfört med placebo var 55,8 respektive 38,1.

ELEVATE UC 12

I ELEVATE UC 12 randomiserades totalt 354 patienter till behandling med 2 mg etrasimod eller placebo peroralt en gång dagligen i förhållandet 2:1.

Vid baslinjen hade inkluderade patienter en median-mMS på 7, där 5,6 % av patienterna hade en mMS på 4 och 67 % hade en mMS på 5–7 (måttligt aktiv sjukdom) och 27,4 % hade en mMS på > 7 (svårt aktiv sjukdom). 8 % av de inkluderade patienterna uppvisade isolerad proktit. Totalt 33 % av patienterna hade tidigare exponerats för biologiska läkemedel/JAK-hämmare; totalt 18 % av patienterna hade exponerats för > 1 biologiskt läkemedel/JAK-hämmare och 12 % av patienterna hade

tidigare exponerats för anti-integriner. Vid baslinjen stod 83 % av patienterna på orala aminosalicylater och 28 % av patienterna stod på orala kortikosteroider.

Av de 354 patienterna som randomiserats fullföljde 89,5 % av patienterna i etrasimodgruppen vecka 12, respektive 88,8 % i placebogruppen.

Det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnått klinisk remission vecka 12. De sekundära effektmåtten inkluderade andelen patienter som uppnått endoskopisk förbättring, remission av symtom, läkning av slemhinnan och kliniskt svar vecka 12. Den primära analysen gjordes vecka 12 för patienter med måttligt till svårt aktiv sjukdom, vilket definierades som en mMS på 5–9 (se tabell 3).

En signifikant större andel av patienterna som behandlades med etrasimod uppnådde klinisk remission, endoskopisk förbättring, remission av symtom och läkning av slemhinnan vecka 12 jämfört med placebo (se tabell 3).

Tabell 3: Andel patienter som uppnått effektmåtten vecka 12 i ELEVATE UC 12

Effektmått	Placebo N = 112		Etrasimod 2 mg N = 222		Behandlingsskillnad (95 % KI) ^a
	n	%	n	%	
Klinisk remission^b	17	15 %	55	25 %	10 % (1 %, 18 %) ^g
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	12/74	16 %	41/148	28 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	5/38	13 %	14/74	19 %	
Endoskopisk förbättring^c	21	19 %	68	31 %	12 % (3 %, 21 %) ^g
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	14/74	19 %	51/148	35 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	7/38	18 %	17/74	23 %	
Remission av symtom^d	33	30 %	104	47 %	17 % (7 %, 28 %) ^g
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	23/74	31 %	73/148	49 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	10/38	26 %	31/74	42 %	
Läkning av slemhinnan^e	10	9 %	36	16 %	7 % (1 %, 14 %) ^g
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	8/74	11 %	28/148	19 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	2/38	5 %	8/74	11 %	
Kliniskt svar^f	46	41 %	138	62 %	21 % (10 %, 32 %) ^h
Ingen tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	32/74	43 %	97/148	66 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	14/38	37 %	41/74	55 %	

läkemedel/JAK-hämmare					
-----------------------	--	--	--	--	--

^a Behandlingsskillnad (justerad för stratifieringsfaktorerna tidigare exponering för biologiskt

läkemedel/JAK-hämmare, kortikosteroidanvändning vid baslinjen och mMS-grupp vid baslinjen).

^b Klinisk remission definierades som en SF-delpoäng på 0 (eller 1 med en minskning på ≥ 1 poäng från baslinjen), en RB-delpoäng på 0 och en ES på ≤ 1 (utan skörhet).

^c Endoskopisk förbättring definierades som en ES på ≤ 1 (utan skörhet).

^d Remission av symtom definierades som en SF-delpoäng på 0 (eller 1 med en minskning på ≥ 1 poäng från baslinjen) och en RB-delpoäng på 0.

^e Läkning av slemhinnan definierades som en ES på ≤ 1 (utan skörhet) med histologisk remission (Geboes-poäng $< 2,0$, vilket indikerar inga neutrofiler i epitelkryptorna eller lamina propria, ingen ökning av eosinofiler och ingen destruktion av kryptor, inga erosioner eller sår och ingen granulotionsvävnad).

^f Kliniskt svar definierades som en minskning av mMS på ≥ 2 och ≥ 30 % från baslinjen samt en minskning av RB-delpoängen på ≥ 1 från baslinjen eller en absolut RB-delpoäng på ≤ 1 .

^g $p < 0,05$.

¹ $p < 0,001$.

Kompletterande analys av mMS 4

Effektresultaten för patienter med en mMS på 4 (inklusive en ES på ≥ 2 och en RB-delpoäng på ≥ 1) överensstämde med den primära analysen.

Isolerad proktit

En större andel patienter med isolerad proktit vid baslinjen som behandlades med etrasimod jämfört med placebo uppnådde klinisk remission vecka 12 (39 % jämfört med 8 %).

Tidig debut av symtomförbättring

Vecka 4 hade en större andel av patienterna som behandlades med etrasimod jämfört med placebo uppnått remission av symtom (28 % jämfört med 16 %) och fullständig remission av symtom (12 % jämfört med 4 %) definierat som en SF-delpoäng på 0 och en RB-delpoäng på 0.

Endoskopisk och histologisk bedömning

Normalisering av det endoskopiska utseendet på slemhinnan (endoskopisk remission) definierades som en ES på 0. En större andel av patienterna som behandlades med etrasimod jämfört med placebo uppnådde endoskopisk remission vecka 12 (17 % jämfört med 8 %).

Endoskopisk remission och en histologisk Geboes-poäng på $< 2,0$ (indikerar inga neutrofiler i kryptor eller lamina propria och ingen ökning av eosinofiler, ingen destruktion av kryptor och inga erosioner, inga sår och ingen granulotionsvävnad) uppnåddes av en större andel patienter som behandlades med etrasimod jämfört med placebo vecka 12 (10 % jämfört med 5 %).

Buksamärta och trängande tarmtömningsbehov

Vecka 12 hade en större andel av patienterna som behandlades med etrasimod jämfört med placebo ingen buksamärta (32 % jämfört med 18 %) och inget trängande tarmtömningsbehov (21 % jämfört med 12 %).

IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire)

Patienter som behandlades med etrasimod visade större förbättring avseende total IBDQ-poäng från baslinjen jämfört med placebo. Förändringarna av den totala IBDQ-poängen vecka 12 från baslinjen med etrasimod jämfört med placebo var 47,5 respektive 30,2.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för etrasimod för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för UC (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral engångsadministrering av etrasimod ökade maximal plasmakoncentration (C_{\max}) och AUC ungefär i proportion till dosen i det studerade dosintervallet (0,1 mg till 5 mg). Efter upprepad administrering ökade genomsnittligt C_{\max} och AUC något mer än i proportion till dosen från 0,7 mg till 2 mg. Steady state-plasmakoncentrationer uppnås inom 7 dagar efter administrering av 2 mg en gång dagligen, med ett genomsnittligt C_{\max} på 113 ng/ml och ett geometriskt medelvärde för exponering (AUC_{τ}) på 2 163 h*ng/ml. Uppskattad ackumulationskvot för etrasimod vid steady state varierar från cirka 2 till 3 gånger. Farmakokinetiken för etrasimod är likartad hos friska studiedeltagare och hos studiedeltagare med UC.

Absorption

Tiden (T_{\max}) till att nå C_{\max} efter oral administrering av orala läkemedelsformer med omedelbar frisättning av etrasimod är cirka 4 timmar (intervall 2–8 timmar). Absorptionen av etrasimod är omfattande, baserat på hög permeabilitet och observation av relativt lite intakt etrasimod som elimineras i feces (11,2 % av administrerad radioaktiv dos).

Effekt av mat

Matintag kan resultera i något fördröjd absorption (median- T_{\max} ökade med 2 timmar). Mat har ingen effekt på exponeringsmått (C_{\max} och AUC) för etrasimod. Etrasimod kan därför administreras utan hänsyn till måltider.

Distribution

Etrasimod distribueras till kroppsvävnader med en genomsnittlig oral distributionsvolym (V_z/F) på 66 l. Etrasimod är i hög grad bundet till humana plasmaproteiner (97,9 %), främst albumin, och distribueras huvudsakligen i plasmafraktionen av helblod med en blod/plasma-kvot på 0,7.

Metabolism

Etrasimod metaboliseras i stor utsträckning via CYP2C8 (38 %), CYP2C9 (37 %) och CYP3A4 (22 %) och i mindre utsträckning via CYP2C19 och CYP2J2. Den större cirkulerande komponenten i plasma är oförändrat etrasimod och huvudmetaboliterna M3 och M6. Etrasimod bidrar till större delen av S1P-farmakologin (>90 %). Etrasimod metaboliseras i stor utsträckning genom oxidation, dehydrogenering och konjugering av UGT-enzymerna och sulfotransferaser.

Etrasimod är inte ett substrat för P-gp-, BCRP-, OATP1B1/3-, OAT1/3- eller OCT1/2-transportörer. Läkemedel som hämmar dessa transportörer påverkar sannolikt inte farmakokinetiken för etrasimod.

Eliminering

Efter oral administrering var oralt clearance vid steady state (CL/F) cirka 1 l/timme. Den genomsnittliga effektiva halveringstiden för eliminering i plasma ($t_{1/2}$) för etrasimod är cirka 30 timmar.

Utsöndring

Etrasimod elimineras primärt via levern med 82 % av en total radioaktiv dos återfunnen i feces och 4,89 % i urinen. Oförändrat etrasimod påvisades endast i feces, inte i urinen.

Effekten av etrasimod på andra läkemedel

In vitro-studier tyder på att det vid den rekommenderade dosen på 2 mg en gång dagligen är osannolikt att etrasimod uppvisar någon kliniskt relevant interaktionspotential för CYP- eller membrantransportörer.

Farmakokinetik i specifika patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar behövs för patienter med nedsatt njurfunktion eftersom C_{max} och AUC var jämförbara mellan studiedeltagare med kraftigt nedsatt njurfunktion och studiedeltagare med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2). Kohorten med kraftigt nedsatt njurfunktion inkluderade 2 deltagare med $eGFR \leq 29$ ml/min (ej på hemodialys) och 6 deltagare med terminal njursjukdom (end-stage renal disease, ESRD) som fick hemodialys innan etrasimod administrerades. Påverkan av hemodialys som görs efter administrering av etrasimod har inte utvärderats.

Nedsatt leverfunktion

Etrasimod är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). De totala AUC-parametrarna för etrasimod är 13 %, 29 % och 57 % högre för patienter med lätt, måttligt respektive kraftigt nedsatt leverfunktion, jämfört med patienter med normal leverfunktion för den studerade engångsdosen på 2 mg.

Äldre

Populationsfarmakokinetiska analyser visade att ålder inte hade någon effekt på farmakokinetiken för etrasimod för patienter över 65 år ($n = 40$ (3,7 %) av patienterna var ≥ 65 år). Det finns ingen betydelsefull skillnad i farmakokinetiken för äldre patienter jämfört med yngre patienter.

Kroppsvikt

Den systemiska exponeringen för etrasimod 2 mg förändras inte av skillnader i kroppsvikt i någon kliniskt betydelsefull utsträckning för patienter med en kroppsvikt på ≥ 40 kg. Hos patienter med en kroppsvikt under 40 kg förutses en cirka 1,5-faldig ökning av exponeringen (se avsnitt 4.2).

Kön och etnicitet

En populationsfarmakokinetisk analys visade att kön och etnicitet inte har någon kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för etrasimod.

Barn

En populationsfarmakokinetisk analys predikterade liknande etrasimodexponeringar hos vuxna och äldre ungdomar (i åldern 16 till <18 år) med UC.

Inga data finns tillgängliga avseende administrering av etrasimod till patienter som är barn eller ungdomar under 16 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar ingen särskild risk för etrasimod hos människa, med följande undantag: förändringar i vänster kammars artärer (hypertrofi/hyperplasi, av tunica media) observerades i 3 och 9 månader långa allmäntoxicitetsstudier på hundar vid exponeringar ≥ 24 gånger exponeringen av den rekommenderade dosen för människa (RHD, recommended human dose) baserat på AUC. Detta fynds relevans för människa är osäker. Exponeringen för de humana huvudmetaboliterna (M3 och M6) har enbart undersökts hos råttor. Relevansen av detta fynd för människa är osäker.

Fertilitet och reproduktionstoxicitet

Etrasimod påverkade inte fertiliteten hos råttor av han- och honkön upp till den högsta dosen som testades, vilket motsvarade en cirka 467-faldig exponeringsmarginal för hanar och 21-faldig för honor, baserat på systemiska exponeringar för människa vid RHD.

Administrering av etrasimod till dräktiga råttor och kaniner dagligen under organogenesen resulterade i missfall efter implantation med ett motsvarande lägre antal livsdugliga foster och yttre, visceral

och/eller skeletala missbildningar och variationer hos fostret utan någon toxicitet hos moderdjuret. Missbildningar observerades vid den lägsta dosen som testades på råttor och AUC i plasma hos moderdjuret var cirka 5 gånger högre än hos människa vid RHD. Exponeringen vid dosen utan biverkningar (2 mg/kg/dag) hos kanin var cirka 0,8 gånger högre än hos människa vid en RHD på 2 mg/dag.

Efter daglig oral administrering av etrasimod under dräktighet och digivning hos råttor observerades minskad genomsnittlig vikt hos avkomman, minskad livsduglighet hos avkomman och minskad fertilitet och reproduktionsförmåga (minskning av implantationer och ökade missfall före implantation) hos F1-avkomman. Plasmaexponeringen (AUC) hos honorna vid den lägsta testade dosen var likvärdig (1,1 gånger) den hos människa vid RHD. Etrasimod detekterades i plasma hos F1-avkommor, vilket tyder på exponering via mjölken från den digivande honan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Magnesiumstearat (E470b)
Mannitol (E421)
Mikrokristallin cellulosa (E460i)
Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Tablettdragering

Briljantblått FCF-aluminiumlack (E133)
Indigokarmin aluminiumlack (E132)
Tartrazin aluminiumlack (E102)
Makrogol 4000 (E1521)
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) försluten med ett polypropenlock, torkmedel integrerat direkt i locket. Förpackningsstorlek: 30 filmdragerade tabletter.

Aluminiumblister laminerat till en riktad polyaminfilm (OPA) och ett integrerat torkmedelsskikt (HDPE/LDPE), med en baksida av papper/aluminium/LDPE. Förpackningsstorlekar: 28 eller 98 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan etrasimod lanseras i var och en av medlemsstaterna ska innehavaren av godkännande för försäljning komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om innehåll och format för utbildningsprogrammet, inklusive på vilket sätt kommunikationen sker, distributionssätt och alla andra aspekter av programmet.

Programmets huvudsakliga syfte är att öka medvetenheten om de viktiga identifierade och potentiella riskerna med läkemedlet, särskilt gällande makulaödem, symtomatisk bradykardi (inklusive överledningsrubbningsar), allvarliga opportunistiska infektioner, malignitet, embryofetal toxicitet, allvarlig leverskada och neurologiska PRES-händelser eller krampanfall.

Innehavaren av godkännande för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva etrasimod har tillgång till/får följande utbildningspaket:

- Checklista för hälso- och sjukvårdspersonal
- Vägledning för patienter/vårdgivare
- Patientkort avseende graviditet

Checklista för hälso- och sjukvårdspersonal

Checklistan för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande huvudsakliga punkter:

Före den första dosen

Listade tester och kontroller som ska utföras före behandlingsstart med Velsipity:

- Ett EKG (elektrokardiogram) ska göras för alla patienter för att bedöma om hjärtproblem föreligger.
- Velsipity ska inte användas till patienter:
 - som under de senaste 6 månaderna har haft hjärtinfarkt, instabil angina pectoris, stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA), dekompenenserad hjärtsvikt som krävt sjukhusinläggning, eller hjärtsvikt av klass III eller IV enligt NYHA (New York Heart Association).
 - som haft eller har andra eller tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block av Mobitz typ 2, sjuk sinusknuta (Sick Sinus Syndrome) eller sinoatrialt block, om inte patienten har en fungerande pacemaker.
- Råd från kardiolog ska inhämtas hos patienter med symtomatisk bradykardi och andra befintliga hjärtsjukdomar för att fastställa total nytta-risk och den lämpligaste övervakningsstrategin.
- Försiktighet ska iakttas när behandling med Velsipity påbörjas hos patienter som tar läkemedel som minskar hjärtfrekvensen.
- Velsipity ska inte användas hos patienter med aktiv infektion eller som har vaccinerats med levande försvagat vaccin under de senaste 4 veckorna.
- En nyligen tagen fullständig blodstatus, inklusive lymfocytantal, ska erhållas.
 - Velsipity ska inte användas hos patienter med ett absolut lymfocytantal $<0,2 \times 10^9/l$.
- Nyligen uppmätta nivåer av transaminaser och bilirubin ska finnas tillgängliga.
 - Velsipity ska inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Fertila kvinnor ska ta ett graviditetstest som ska vara negativt och patienter ska få rådgivning om att det kan finnas en allvarlig risk för fostret. Alla fertila kvinnliga patienter ska förses med ett patientkort avseende graviditet.
- Velsipity ska inte användas under graviditet eller av fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel.
- En oftalmisk bedömning av ögonbotten, inklusive makula, rekommenderas för alla patienter.
 - Patienter med makulaödem ska inte använda Velsipity.

Övervakningsaktiviteter under och efter behandlingen:

- Hos patienter med hjärtfrekvens i vila <50 slag/minut, andra gradens AV-block [Mobitz typ 1], tidigare hjärtinfarkt eller hjärtsvikt rekommenderas monitorering efter första dosen:

- Övervakning av tecken och symtom på symtomatisk bradykardi (inklusive yrsel) under 4 timmar samt kontroll av puls och blodtryck en gång per timme. EKG rekommenderas före och i slutet av 4-timmarsperioden.
- Ytterligare övervakning för patienter rekommenderas om följande föreligger i slutet av 4-timmarsperioden:
 - Hjärtfrekvensen är <45 slag/minut.
 - Hjärtfrekvensen ligger på det lägsta värdet efter att dosen gavs. Detta tyder på att den maximala sänkningen av hjärtfrekvensen möjligen inte har inträffat ännu.
 - EKG visar tecken på ett nytt AV-block av andra graden eller högre.
 - QTc-intervallet är ≥ 500 ms.
- Rekommendation om regelbunden blodtrycksmätning under behandling.
- Vid återupptagen behandling efter ett uppehåll på 7 dagar i följd eller längre kan ett ytterligare baslinje-EKG och/eller monitorering övervägas, beroende på resultaten vid den första bedömningen, förändrade patientkaraktäristika och uppehållets längd.
- Rekommendation om regelbunden bedömning av fullständig blodstatus under behandlingen.
- Behandlingsuppehåll om en patient utvecklar en allvarlig infektion.
- Läkare ska vara vaksamma på kliniska symtom eller oförklarliga neurologiska fynd som kan tyda på PML. Vid misstanke om PML ska behandling med etrasimod skjutas upp tills PML har uteslutits med en lämplig diagnostisk utvärdering.
- Antineoplastiska, immunmodulerande och immunsuppressiva behandlingar (inklusive kortikosteroider) ska administreras med försiktighet tillsammans med etrasimod på grund av risken för additiva effekter på immunsystemet under denna typ av behandling.
- Användning av levande, försvagat vaccin ska undvikas i upp till 2 veckor efter utsättning av Velsipity.
- Leverenzym ska kontrolleras vid månad 1, 3, 6, 9 och 12 under behandlingen och därefter med jämna mellanrum. Velsipity ska sättas ut om signifikant leverskada föreligger.
- Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel för att undvika graviditet under behandlingen och under minst 14 dagar efter avslutad behandling. Graviditetstest ska göras regelbundet. Om en kvinna blir gravid under behandling ska Velsipity sättas ut omedelbart.
- Patienter med diabetes mellitus, uveit eller underliggande/samtidigt förekommande retinal sjukdom i anamnesen ska genomgå en oftalmisk bedömning regelbundet. En oftalmologisk bedömning ska göras för patienter som får synförändringar.
- Patienter ska varnas för exponering för solljus utan skydd för att förebygga utveckling av hudmaligniteter. Patienter ska inte få samtidig ljusbehandling med UVB-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.
- Patienter ska få rådgivning om symtom på PRES. En fullständig fysisk och neurologisk undersökning ska göras och MRT övervägas för patienter som utvecklar oväntade neurologiska eller psykiatriska symtom/tecken eller symtom som tyder på ökning av det intrakraniella trycket eller accelererad neurologisk försämring. Vid misstanke om PRES ska behandlingen med Velsipity sättas ut.

Vägledning för patienter/vårdgivare

Vägledningen för patienter/vårdgivare ska innehålla följande huvudsakliga punkter:

- Velsipity ska inte användas av patienter som under de senaste 6 månaderna haft hjärtinfarkt, instabil angina pectoris, stroke, mini-stroke, dekompenserad hjärtsvikt som krävt sjukhusinläggning, eller hjärtsvikt av klass III/IV enligt NYHA eller en anamnes på andra eller tredje gradens AV-block av Mobitz typ 2, sjuk sinusknuta eller sinoatriellt block, om inte patienten har en fungerande pacemaker.
- Patienter ska göra ett baslinje-EKG innan de får första dosen.
- För patienter med vissa hjärtsjukdomar ska hjärtfrekvensen övervakas i 4 timmar efter den första dosen, med avseende på tecken och symtom på symtomatisk bradykardi (inklusive yrsel), samt kontroll av puls och blodtryck en gång per timme. För dessa patienter ska också ett EKG göras före och efter de 4 timmarna.
- Patienter ska informera sin förskrivare om behandlingen med Velsipity avbryts i 7 dagar i följd eller längre, eftersom en ny undersökning av hjärtat kan behöva göras innan behandlingen påbörjas igen.

- Information om att omedelbart rapportera symtom som indikerar låg hjärtfrekvens (t.ex. yrsel, illamående eller hjärtklappning) när behandling med Velsipity inleds. Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av läkemedel som gör hjärtfrekvensen långsammare. Patienter ska tala om för andra läkare som de behandlas av att de behandlas med Velsipity.
- Beskrivning av tecken/symtom på infektioner som patienten ska vara medveten om under och efter behandlingen, så att han/hon kan kontakta sjukvården.
- Beskrivning av tecken/symtom på allvarlig leverskada som patienten behöver vara medveten om, inklusive oförklarligt illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, anorexi eller gulsot och/eller mörk urin.
- Velsipity får inte användas under graviditet eller av fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel.
 - Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 14 dagar efter avslutad behandling med Velsipity.
 - Fertila kvinnor ska ta ett graviditetstest som ska vara negativt före behandlingsstart med Velsipity. Patienter ska genast tala om för läkaren om de blir gravida när de tar Velsipity. Graviditetstest ska göras regelbundet.
- Beskrivning av riskfaktorer för och tecken/symtom på makulaödem samt behovet av att kontakta sjukvården om symtom utvecklas.
- Uppmaning om att informera läkare om misstänkta hudlesioner observeras och att patienterna ska begränsa sin exponering för solljus och UV-ljus (ultraviolett ljus) genom att använda skyddande kläder och solkräm regelbundet (med hög solskyddsfaktor).
- Beskrivning av tecken/symtom på PRES och PML som patienten behöver vara medveten om, inklusive utveckling av kraftig huvudvärk, förvirring samt krampanfall och synförlust.

Patientkort avseende graviditet

Patientkortet avseende graviditet (för fertila kvinnor) ska innehålla följande huvudpunkter:

- Velsipity är kontraindicerat under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel på grund av Velsipitys embryotoxiska potential.
- Fertila kvinnor ska ta ett graviditetstest som ska vara negativt före behandlingsstart, använda effektiva preventivmedel under behandlingen och under minst 14 dagar efter avslutad behandling.
- Graviditetstester ska göras regelbundet.
- Om en kvinna blir gravid under behandling ska Velsipity sättas ut omedelbart och uppföljande undersökningar ska göras.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Velsipity 2 mg filmdragerade tabletter
etrasimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller etrasimodarginin motsvarande 2 mg etrasimod.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller tartrazin.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Velsipity 2 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Velsipity 2 mg filmdragerade tabletter
etrasimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller etrasimodarginin motsvarande 2 mg etrasimod.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller tartrazin.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Velsipity 2 mg filmdragerade tabletter
etrasimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Logga för innehavaren av godkännande för försäljning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Velsipity 2 mg filmdragerade tabletter etrasimod

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

Utöver denna bipacksedel kommer din läkare att ge dig ett patientkort med viktig säkerhetsinformation som du måste känna till. Ha alltid med dig patientkortet.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Velsipity är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Velsipity
3. Hur du tar Velsipity
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Velsipity ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Velsipity är och vad det används för

Velsipity innehåller den aktiva substansen etrasimod. Etrasimod hör till en grupp läkemedel som kallas sfingosin-1-fosfatreceptormodulatorer.

Velsipity används av vuxna och ungdomar från 16 år för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit (UC). Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen. Om du har ulcerös kolit får du först andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel eller inte kan ta dessa läkemedel kan du få Velsipity för att minska tecken och symtom från sjukdomen.

Den aktiva substansen i Velsipity, etrasimod, förhindrar lymfocyter (en typ av vita blodkroppar) från att färdas från lymfkörtlarna (del av kroppens immunsystem som innehåller lymfocyter) in i blodet. Lymfocyterna är delaktiga i inflammationen som är kopplad till utvecklingen av ulcerös kolit. Genom att minska antalet lymfocyter som cirkulerar i blodet som omger tjocktarmen hjälper etrasimod till med att minska tarminflammationen och de symtom som förknippas med sjukdomen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Velsipity

Ta inte Velsipity

- om du är allergisk mot etrasimod eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har fått veta av hälso- och sjukvårdspersonal att du har ett kraftigt försvagat immunsystem
- om du har haft en hjärtinfarkt, instabil kärlkramp (bröstsmärta orsakad av avbrott i hjärtats blodtillförsel, i vila eller utan någon uppenbar utlösande faktor), stroke, transitorisk ischemisk

attack (TIA, kallas även mini-stroke) eller vissa typer av svår hjärtsvikt under de senaste 6 månaderna

- om du har vissa typer av arytmier (oregelbundna eller onormala hjärtslag) – läkaren kommer att kontrollera ditt hjärta innan behandlingen påbörjas
- om du har en allvarlig aktiv infektion eller en aktiv kronisk infektion, t.ex. hepatit (inflammation i levern) eller tuberkulos
- om du har cancer
- om du har svåra leverproblem
- om du är gravid eller en fertil kvinna som inte använder effektiva preventivmedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Velsipity:

- om du har låg hjärtfrekvens eller om du tar eller nyligen har tagit läkemedel som sänker hjärtfrekvensen (t.ex. betablockerare eller kalciumkanalblockerare)
- om du någonsin har haft en stroke eller andra sjukdomar som har med blodkärlen i hjärnan att göra
- om du har problem med levern
- om du har en infektion
- om du har låga nivåer av lymfocyter (en typ av vita blodkroppar)
- om du nyligen har vaccinerats eller planerar att vaccineras
- om du någonsin haft problem med din syn eller andra symtom på vätskeansamling i ögats bakre del
- om du har inflammation i ögat
- om du har diabetes (som kan orsaka problem med ögonen)
- om du har högt blodtryck
- om du har svår lungsjukdom, t.ex. lungfibros (lungskada med ärrbildning och förtjockning av vävnaden), astma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL, en typ av lungsjukdom som kännetecknas av permanent skada på lungvävnaderna).

Långsam hjärtfrekvens och oregelbunden hjärtrytm

Innan du börjar ta Velsipity kommer läkaren att kontrollera hjärtat med EKG (ett test av hjärtats elektriska aktivitet). Det är för att Velsipity kan orsaka en tillfällig sänkning av hjärtfrekvensen och andra hjärtrytmrubbningar vid behandlingsstart. När detta händer kan du känna dig yr eller trött eller vara klart medveten om dina hjärtslag, eller så kan blodtrycket sjunka. Om dessa symtom är kraftiga ska du berätta det för läkaren, eftersom du kan behöva behandling omedelbart. Om du återupptar behandlingen igen efter ett avbrott på 7 dagar i följd eller längre kommer läkaren eventuellt kontrollera ditt hjärta igen med ett EKG.

Om du har vissa typer av hjärtsjukdomar kan läkaren behöva övervaka dig i minst de inledande 4 timmarna efter den första dosen. Läkaren kommer då att be dig stanna på sjukhuset eller mottagningen i 4 timmar och mäter din puls och ditt blodtryck varje timme efter att du tagit den första dosen Velsipity. Du ska ta ett EKG före den första dosen av Velsipity och efter den 4 timmar långa övervakningsperioden. Om din hjärtfrekvens efter dessa 4 timmar är mycket långsam eller minskande, eller om ditt EKG visar avvikelser, kan du behöva övervakas under en längre period tills dessa har försvunnit.

Högt blodtryck

Eftersom Velsipity kan öka blodtrycket kan läkaren vilja kontrollera blodtrycket regelbundet.

Infektioner

Velsipity sänker nivåerna av vita blodkroppar i blodet (särskilt antalet lymfocyter). Vita blodkroppar bekämpar infektioner. Medan du tar Velsipity (och i upp till ungefär 2 veckor efter att du slutat ta läkemedlet) kan du vara mer benägen att få infektioner och eventuella infektioner som du redan har kan förvärras. Tala med läkare om du får en infektion. Om du tror att du har en infektion, om du har feber eller det känns som att du har influensa, om du har bältros eller huvudvärk och nackstelhet

tillsammans med ljuskänslighet, illamående, hudutslag och/eller förvirring eller kramper, ska du kontakta läkare omedelbart. Detta kan nämligen vara symtom på hjärnhinneinflammation och/eller hjärninflammation orsakad av en svamp- eller herpesvirusinfektion och kan vara allvarligt och livshotande.

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats för läkemedel som liknar Velsipity. PML är en sällsynt virusinfektion i hjärnan som kan leda till svår funktionsnedsättning eller död. Symtomen vid PML inkluderar synstörningar, ökande svaghet, klumpighet, minnesförlust och förvirring. Om du får något av dessa symtom ska du genast tala med läkare. Läkaren kommer då eventuellt att göra ytterligare tester för att utvärdera tillståndet och stoppa din behandling med Velsipity om progressiv multifokal leukoencefalopati bekräftas.

Makulaödem

Velsipity kan orsaka ett problem med synen som kallas makulaödem (svullnad i makula, den mittersta delen av näthinnan i ögats bakre del). Läkaren kontrollerar din syn ungefär när du börjar ta Velsipity och om du skulle upptäcka synförändringar under behandlingen. Tala om för läkaren om din syn förändras. Risken för att utveckla makulaödem är högre om du har diabetes, uveit (inflammation i druvhinnan, skiktet under det vita i ögongloben) eller vissa andra ögonproblem. Om du har något av dessa tillstånd kontrollerar läkaren din syn kring tiden för när du börjar ta Velsipity och regelbundet under behandlingen.

Kontakta omedelbart läkare om du får något av följande symtom:

- suddig syn eller skuggor mitt i synfältet
- en blind fläck mitt i synfältet
- ljuskänslighet
- ovanligt färgad (tonad) syn.

Cancer

Velsipity försvagar immunsystemet. Detta ökar risken för att utveckla cancer, särskilt hudcancer. Hudcancer har rapporterats vid användning av läkemedel som liknar Velsipity. Tala omedelbart med läkare om du upptäcker knutor i huden (t.ex. blanka pärlliknande knutor), fläckar eller öppna sår som inte läker inom några veckor. Symtom på hudcancer kan vara onormal tillväxt eller förändringar av hudvävnad (t.ex. ovanliga pigmentfläckar) där färg, form eller storlek förändras över tid. Eftersom det finns risk för hudcancer ska du begränsa din exponering för solljus och UV-ljus (ultraviolett ljus) genom att använda skyddande kläder och regelbundet applicera solskyddsmedel (med hög solskyddsfaktor).

Bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Vid bakre reversibelt encefalopatisyndrom bildas en svullnad i hjärnan. Symtom på bakre reversibelt encefalopatisyndrom är huvudvärk, synförändringar, minskad medvetenhet, förvirring och kramper. Om du utvecklar något av dessa symtom ska du genast tala med läkare.

Vaccinationer

Om du behöver vaccineras ska du först rådfråga läkaren. Det är inte säkert att vacciner fungerar så bra som de borde under behandlingen med Velsipity. Innan du börjar behandlingen rekommenderas du att säkerställa att dina vaccinationer är aktuella. Vacciner som kallas levande vacciner kan utlösa den infektion som de ska förhindra. Därför ska de ges minst 4 veckor innan du börjar behandlingen, eller minst 2 veckor efter att du slutar ta Velsipity.

Leverfunktionstester

Velsipity kan påverka leverfunktionen. Tala genast om för läkaren om du får något av följande symtom: guldfärgning av huden eller ögonvitorna, onormalt mörk urin (brunfärgad), smärta på höger sida av magen, trötthet, om du känner dig mindre hungrig än vanligt eller känner dig illamående och får kräkningar utan att förstå varför.

Före, under och efter behandlingen kommer läkaren att begära blodprover för att övervaka leverfunktionen.

Lungproblem

Velsipity kan påverka lungfunktionen. Patienter med svåra lungproblem har en högre risk att utveckla denna typ av biverkningar.

Andra behandlingar för ulcerös kolit

Vanligtvis ger läkaren råd om att sluta med andra behandlingar för ulcerös kolit, med undantag för kortikosteroider (som kortison) och mesalazin. Vissa läkemedel för ulcerös kolit kan också användas för andra sjukdomar. Berätta för läkaren om alla andra läkemedel du tar. Vid byte från tidigare behandling kan risken för infektion öka under en tid till följd av risken för ytterligare immunhämmande effekter. Ta inte några andra immunhämmande läkemedel om inte läkaren har sagt att du ska göra det.

Fertila kvinnor

Velsipity kan skada det ofödda barnet om det används under graviditet. Innan du påbörjar behandling med Velsipity kommer läkaren att förklara risken för dig och be dig ta ett graviditetstest för att säkerställa att du inte är gravid. Läkaren kommer att ge dig ett patientkort som förklarar varför du inte ska bli gravid medan du tar Velsipity. Det beskriver också vad du ska göra för att undvika att bli gravid medan du tar Velsipity. Du ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen och under minst 14 dagar efter avslutad behandling (se ”Graviditet, preventivmedel och amning” i avsnitt 2).

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Velsipity om något av detta gäller dig.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar under 16 år. Detta beror på att Velsipity inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Velsipity

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel eftersom Velsipity kan påverka hur andra läkemedel fungerar. Vissa läkemedel kan även påverka hur Velsipity fungerar.

Innan du tar Velsipity ska du vara särskilt noga med att tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit något av följande läkemedel:

- Läkemedel för att kontrollera hjärtfrekvensen och blodtrycket (betablockerare och kalciumkanalblockerare). Om dessa läkemedel används kan de förstärka Velsipitys effekt på oregelbundna hjärtslag.
- Läkemedel för att kontrollera hjärtrytmen (antiarytmika) eller hjärtfrekvensen.
- Läkemedel som påverkar immunsystemet. Om dessa läkemedel används tillsammans med Velsipity kan de försvaga immunsystemet.
- Vacciner. Om du behöver vaccineras ska du tala med läkaren. Du ska inte ta Velsipity under minst 2 veckor före en vaccination. Du ska inte ta Velsipity under minst 4 veckor efter att du har fått ett levande vaccin.
- Flukonazol (en behandling mot svamp) och vissa andra läkemedel kan öka nivåerna av Velsipity i blodet, vilket ökar risken för biverkningar av Velsipity. Du bör inte ta dessa samtidigt som du tar Velsipity. Läkaren kommer att ge dig råd om detta.
- Rifampicin, enzalutamid och vissa andra läkemedel kan minska nivåerna av Velsipity i blodet och på så sätt minska Velsipitys effektivitet. Du bör inte ta dessa samtidigt som du tar Velsipity. Läkaren kommer att ge dig råd om detta.

Velsipity kan i någon mån öka nivåerna av hormoner som frigörs från vissa p-piller. Du kommer fortfarande att vara skyddad från graviditet, men risken att få biverkningar av p-piller kan vara högre. Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal.

Graviditet, preventivmedel och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Graviditet och preventivmedel

Använd inte Velsipity under graviditet om du försöker bli gravid eller om du är en kvinna som kan bli gravid och inte använder ett effektivt preventivmedel. Om Velsipity används under graviditet finns det en risk för att det ofödda barnet skadas. Om du är kvinna och kan bli gravid kommer läkaren att informera dig om denna risk innan du påbörjar behandling med Velsipity. Du kommer också bli ombedd att ta ett graviditetstest för att säkerställa att du inte är gravid. Du ska använda effektiva preventivmedel när du tar Velsipity och under minst 14 dagar efter att du har slutat att ta Velsipity. Tala med läkaren om tillförlitliga preventivmedel.

Du kommer att få ett patientkort från läkaren som beskriver varför du inte ska bli gravid medan du tar Velsipity.

Om du blir gravid när du tar Velsipity ska du kontakta läkare omedelbart. Läkaren kommer då sannolikt att avbryta behandlingen (se ”Om du slutar att ta Velsipity” i avsnitt 3) och mödravårdskontroller kommer att utföras för att övervaka det ofödda barnets hälsa.

Amning

Du ska inte amma när du tar Velsipity. Detta är för att undvika biverkningar hos barnet, eftersom Velsipity kan passera över i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

Velsipity förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Du kan dock känna dig yr efter att du har tagit Velsipity. Om detta sker ska du inte framföra fordon eller använda maskiner.

Velsipity innehåller tartrazin (E102)

Färgämnet i Velsipity innehåller tartrazin (E102), vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

Velsipity innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Velsipity

Behandling med Velsipity påbörjas under övervakning av en läkare som har erfarenhet av att behandla ulcerös kolit. Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur du tar detta läkemedel

- Den rekommenderade dosen av Velsipity är en 2 mg tablett en gång dagligen.
- Ta Velsipity tillsammans med mat de första 3 dagarna. Därefter kan du ta Velsipity varje dag med eller utan mat.
- Svälj tablett hel tillsammans med vatten. Tablett får inte delas, krossas eller tuggas innan du sväljer den, eftersom det kan förändra hur mycket läkemedel som tas upp av kroppen.

Om du har tagit för stor mängd av Velsipity

Om du har tagit för stor mängd av Velsipity ska du omedelbart kontakta läkare eller uppsöka sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen och denna bipacksedel.

Om du har glömt att ta Velsipity

- Om du har glömt att ta en dos av Velsipity ska du ta dosen så snart du kommer ihåg det. Om du har glömt att ta dosen hela dagen ska du istället hoppa över den glömda dosen och ta nästa dos vid den tidpunkt du normalt skulle ha tagit den.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Velsipity

Sluta inte ta Velsipity eller ändra dosen utan att först ha talat med läkare. Om läkaren beslutar att göra ett uppehåll i behandlingen i 7 dagar i följd eller mer, ska läkemedlet tas tillsammans med mat under de första 3 dagarna efter att du har börjat ta Velsipity igen. Därefter kan du ta Velsipity med eller utan mat.

Om du börjar ta Velsipity igen efter att ha avbrutit behandlingen i 7 dagar i följd eller mer kan den effekt på hjärtfrekvensen som kan ses när behandlingen påbörjas återkomma. Du kan därför behöva övervakas på sjukhuset eller mottagningen. Börja inte ta Velsipity igen efter att ha avbrutit behandlingen i mer än 7 dagar utan att rådfråga läkaren.

Velsipity kommer att finnas kvar i kroppen i upp till 14 dagar efter att du har slutat ta läkemedlet. Antalet vita blodkroppar (lymfocyter) kan vara lågt i upp till ungefär 2 veckor och biverkningar som beskrivs i denna bipacksedel kan fortfarande förekomma under denna period (se ”4. Eventuella biverkningar”).

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart med läkare eller apotekspersonal om du får någon av nedanstående biverkningar, vilka kan bli allvarliga:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- bradykardi (långsam hjärtfrekvens)
- hypertoni (högt blodtryck)
- urinvägsinfektion (infektion i de delar av kroppen där urinen samlas upp och förs ut ur kroppen)
- nedre luftvägsinfektion (infektion i de nedre luftvägarna eller lungorna)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- AV-block (en typ av hjärtrytmrubbning)
- makulaödem (svullnad i makula, den mittersta delen av näthinna i ögats bakre del)

Andra biverkningar

Tala omedelbart om för läkare eller apotekspersonal om du får någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- lymfopeni (låga nivåer av lymfocyter, en typ av vita blodkroppar)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- hyperkolesterolemi (höga kolesterolnivåer i blodet)
- huvudvärk
- yrsel
- förhöjda nivåer av leverenzymmer i blodprover (vilket kan vara tecken på problem med leverfunktionen)

- neutropeni (låga nivåer av neutrofiler, en typ av vita blodkroppar)
- försämrad syn

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Velsipity ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på burken, blistret och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar avseende temperatur.
- Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
- Använd inte detta läkemedel om du märker att förpackningen är skadad eller det finns tecken på att förpackningen manipulerats.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är etrasimod. Varje filmdragerad tablett innehåller etrasimodarginin motsvarande 2 mg etrasimod.
- Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna

Magnesiumstearat (E470b), mannitol (E421), mikrokristallin cellulosa (E460i) och natriumstärkelseglykolat (typ A).

Tablettdragering

Briljantblått FCF-aluminiumlack (E133), indigokarmin aluminiumlack (E132), tartrazinaluminiumlack (E102), makrogol 4000 (E1521), poly(vinylalkohol) (E1203), talk (E553b) och titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Velsipity 2 mg är en grön, rund, filmdragerad tablett med en diameter på cirka 6 mm, märkt med "ETR" på ena sidan och "2" på andra sidan.

Förpackningsstorlekar:

- Burk med 30 filmdragerade tabletter
- Blistret med 28 filmdragerade tabletter
- Blistret med 98 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел.: +359 2 970 4333

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

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.