

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 dubblas.

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).

Pediatrik 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 sfinfosin-1-fosfat (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).

Återinsättning 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. Makulaödem med eller utan visuella symtom har rapporterats hos 0,3 % av patienterna som behandlats med Velsipity.

Patienter med diabetes mellitus, uveit och/eller underliggande/samtidigt förekommande retinal sjukdom i anamnesen har ökad risk för makulaödem under behandling med etrasimod (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att dessa patienter genomgår en oftalmologisk bedömning innan behandling med etrasimod påbörjas samt gör uppföljande kontroller under behandlingen.

Hos patienter utan riskfaktorerna ovan rekommenderas en oftalmologisk bedömning av ögonbotten, inklusive makula, inom 3-4 månader efter att behandling med etrasimod påbörjats (fall som har rapporterats med etrasimod inträffade inom denna tidsram) samt om de vid något tillfälle får synförändringar medan de tar etrasimod.

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 %.

Pediatrik 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 S1P-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		Synnedläggning	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 till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea

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, sfingosin-1-fosfat (S1P) receptormodulatorer, etrasimod, ATC-kod: L04AE05

Verkningsmekanism

Etrasimod är en sfingosin-1-fosfat (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 effektmåten 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 effektmåten 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 placebogruppen. Från och med vecka 12 hade de patienter som inte förbättrats något från baslinjen eller som uppfyllde kriterierna för sjukdomsförsämring möjlighet att avbryta enligt provarens 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 placebogruppen.

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 effektmåten 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	6/93	7 %	47/194	24 %	

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Behandlings- skillnad (95 % KI) ^a
	n	%	n	%	
läkemedel/JAK-hämmare					
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 %	
Tidigare exponering för biologiska läkemedel/JAK-hämmare	11/42	26 %	39/80	49 %	
Effektåtgång 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 symptom^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 %	

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Behandlings- skillnad (95 % KI) ^a
	n	%	n	%	
läkemedel/JAK-hämmare					
Bibehållen klinisk remission^g	3	2 %	49	18 %	16 % (11 %, 21 %)^l
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 %	
Kortikosteroidfri klinisk remission^h	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 granulovävnad).

^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 effektmåten 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 effektmåten 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 %	

^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 $p < 0,05$.

^h $p < 0,001$.

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_{tau}) 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 fynd

relevans för människa är osäker. Exponeringen för de humana huvudmetaboliterna (M3 och M6) har enbart undersökts hos råtta. 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 råtta 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.

Aluminiumblistor 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: 16 februari 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.6.2024

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