

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Velsipity 2 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää etrasimodiarginiinia määrän, joka vastaa 2 mg etrasimodia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,0156 mg tartratsiini-väriainetta (E102).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Vihreä, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, joka on halkaisijaltaan noin 6 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu "ETR" ja vastakkaiselle puolelle "2".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Velsipity on tarkoitettu vähintään 16-vuotiaiden keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden hoitoon, kun vaste tavanomaiselle tai biologiselle lääkähoidolle on ollut riittämätön tai se on menetetty tai jos potilas ei siedä kyseistä hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suosittelun annos on 2 mg etrasimodia kerran vuorokaudessa.

Annoksen unohtaminen

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, seuraava lääkemääräyksen mukainen annos tulee ottaa tavanomaiseen aikaan. Kaksinkertaista annosta ei saa ottaa.

Annostelun tauottaminen

Jos hoito tauotetaan seitsemän tai useamman päivän ajaksi, hoito suositellaan aloittamaan uudelleen siten, että kolme ensimmäistä annosta otetaan ruoan kanssa.

Erytisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa (ks. kohta 5.2).

Etrasimodia on käytettävä varoen yli 65-vuotiaiden hoidossa, koska tiedot tästä potilasryhmästä ovat rajallisia ja koska iäkkäillä haittavaikutusten riski voi olla suurentunut.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa. Etrasimodia ei saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Etrasimodin turvallisuutta ja tehoa alle 16-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Koska tiedot vähintään 16-vuotiaiden nuorten hoidosta ovat rajallisia, etrasimodia on käytettävä varoen etenkin alle 40 kg painaville potilaille, sillä etrasimodialtistus voi heillä olla tavanomaista suurempi (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

Etrasimodi suositellaan ottamaan yhdessä ruoan kanssa kolmena ensimmäisenä päivänä, jotta hoidon aloittamiseen mahdollisesti liittyvä ohimenevä syketiheyttä hidastava vaikutus olisi lievempi (ks. kohta 4.4). Tämän jälkeen tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kanssa. Niitä ei saa jakaa, murskata tai pureskella, koska näitä antotapoja ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Immuunipuutostila (ks. kohta 4.4).
- Potilaalla on edeltävän 6 kuukauden aikana ollut sydäninfarkti, epästabiili sepelvaltimotauti (angina pectoris), aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus), sairaalahoitoon johtanut dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta tai NYHA-luokan (New York Heart Association) III tai IV sydämen vajaatoiminta.
- Potilaalla on anamneesissa tai nykyhetkellä Mobitz II -tyypin toisen asteen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, sairaan sinuksen oireyhtymä tai sinus-eteiskatkos, paitsi jos potilaalla on toimiva tahdistin.
- Vaikea-asteinen aktiivinen infektio; aktiivinen krooninen infektio, kuten hepatiitti tai tuberkuloosi (ks. kohta 4.4).
- Aktiivinen syöpäsairaus.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Raskaus sekä naiset, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bradyarytmia ja eteis-kammiojohtumisen häiriöt

Etrasimodihoidon aloittaminen

Ennen etrasimodihoidon aloittamista potilaalta pitää rekisteröidä sydänsähkökäyrä (EKG) mahdollisten lähtötilanteen sydämen toimintaan liittyvien poikkeavuuksien tunnistamiseksi. Potilaan

seurantaa ensimmäisen annoksen ottamisen yhteydessä suositellaan tietyissä sydämen toiminnan olemassa olevissa poikkeavuuksissa (ks. jäljempänä). Jos hoito aloitetaan uudelleen vähintään seitsemän vuorokauden tauon jälkeen, voidaan lähtötilanteen EKG:n rekisteröimistä ja/tai potilaan seurantaa harkita uudelleen, riippuen ensimmäisen arvioinnin tuloksista, potilaan ominaisuuksien muutoksista ja tauon kestosta.

Etrasimodihoidon aloittaminen voi johtaa ohimenevään sydämen syketiheyden hidastumiseen ja eteis-kammiojohtumisen häiriöön (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa etrasimodihoidoa beetasalpaajahoitoa saavalle potilaalle, koska beetasalpaaja voi voimistaa syketiheyteen kohdistuvia vaikutuksia. Yhtä lailla varovaisuutta on noudatettava, jos potilas saa kalsiumkanavan salpaajahoitoa, QT-aikaa pidentävää lääkevalmistetta tai ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkettä (ks. kohta 4.5), koska näiden lääkkeiden käytöllä samanaikaisesti etrasimodin kanssa voi olla additiivisia vaikutuksia.

Beetasalpaajahoidon tilapäinen tauottaminen voi olla tarpeen ennen etrasimodihoidon aloittamista riippuen potilaan leposykkeestä ennen etrasimodihoidon aloittamista (ks. myös kohta jäljempänä ja kohta 4.5). Jos tauko katsotaan tarpeelliseksi, beetasalpaajahoito voidaan aloittaa uudelleen, kun lähtötilanteen syketiheys on saavutettu. Beetasalpaajahoito voidaan aloittaa potilaalle, joka saa etrasimodia vakaina annoksina.

Kardiologia on konsultoitava hyötyjen ja riskien sekä asianmukaisimman seurantasuunnitelman arvioimiseksi ennen etrasimodihoidon aloittamista seuraavissa tilanteissa:

- potilaan QT-aika on merkittävästi pidentynyt ($QTcF \geq 450$ ms miehillä, ≥ 470 ms naisilla)
- potilaan rytmihäiriö vaatii hoitoa ryhmän Ia tai III rytmihäiriölääkkeellä
- potilaalla on epästabiili iskeeminen sydänsairaus, aiempi sydämenpysähdys, aivoverenkiertosaigus (ilmennyt yli 6 kuukautta ennen hoidon aloittamista) tai hoitamaton verenpainetauti
- potilaalla on aiemmin ollut oireinen bradykardia, uusiutunut sydänperäinen pyörtyminen tai vaikea hoitamaton uniapnea.

Potilaan seuranta ensimmäisen annoksen yhteydessä tietyissä (jo aiemmin) olemassa olevissa sydämen toiminnan poikkeavuuksissa

Koska etrasimodin aloittamiseen liittyy ohimenevä syketiheyden hidastuminen, ensimmäisen annoksen jälkeen suositellaan 4 tunnin tarkkailua oireisen bradykardian oireiden ja merkkien varalta potilaille, joiden leposyke on alle 50 lyöntiä minuutissa, joilla on toisen asteen [Mobitz I -tyyppi] eteis-kammiokatkos (AV-katkos) tai joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti tai sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Tämän 4 tunnin ajanjakson aikana potilaalta on mitattava syke ja verenpaine kerran tunnissa. EKG:n rekisteröimistä suositellaan sekä ennen 4 tunnin ajanjaksoa että sen päätyttyä.

Seurannan jatkamista suositellaan 4 tunnin ajanjakson päätyttyä, jos potilaalla on jokin seuraavista poikkeavuuksista:

- syketiheys on alle 45 lyöntiä minuutissa
- syketiheys on mitatuista arvoista hitain 4 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta, mikä voi viitata siihen, ettei suurinta syketiheyden laskua ole vielä tapahtunut
- EKG:ssä todetaan toisen tai vaikeamman asteen AV-katkos ensimmäistä kertaa
- QTc-aika on ≥ 500 ms.

Näissä tapauksissa asianmukainen hoito on aloitettava ja tarkkailua jatkettava, kunnes oireet/löydökset ovat hävinneet. Mikäli lääkehoito on tarpeen, tarkkailua on jatkettava yön yli ja 4 tunnin tarkkailujakso on toistettava toisen etrasimodiannoksen jälkeen.

Infektiot

Infektioriski

Etrasimodi laskee lymfosyyttien määrää perifeerisessä veressä keskimäärin 43–55 %:iin lähtötilanteen arvoista 52 viikon kuluessa. Tämä johtuu siitä, että se estää lymfosyyttien poistumista imukudoksista (ks. kohta 5.1). Etrasimodin lymfosyytteihin kohdistuva vaikutus on palautuva (reversiibeli). Etrasimodi voi kuitenkin tämän vuoksi lisätä infektioiden riskiä (ks. kohta 4.8).

Ennen etrasimodihoidon aloittamista on tarkistettava hiljattain (toisin sanoen edeltävän 6 kuukauden aikana tai aiemman haavaisen paksusuolitulehduksen hoidon lopettamisen jälkeen) määritetty täydellinen verenkuva, mukaan lukien lymfosyyttimäärä.

Täydellinen verenkuva suositellaan määrittämään säännöllisin väliajoin myös hoidon aikana. Jos absoluuttiseksi lymfosyyttimääräksi varmistuu $< 0,2 \times 10^9/l$, etrasimodihoito pitää tauottaa, kunnes määrä palautuu tasolle $> 0,5 \times 10^9/l$, jolloin etrasimodihoidon jatkamista voidaan harkita (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla on mikä tahansa aktiivinen infektio, etrasimodin aloittamista pitää siirtää, kunnes infektio on parantunut (ks. kohta 4.3).

Potilasta on kehotettava ilmoittamaan infektio-oireista viipymättä hoitavalle lääkärille. Jos potilaalla on hoidon aikana infektion oireita, on ryhdyttävä tehokkaisiin diagnostisiin ja hoidollisiin toimenpiteisiin.

Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, etrasimodihoidon tauottamista pitää harkita.

Farmakodynaamisena myöhäisvaikutuksena mm. perifeerisen veren lymfosyyttiarvoa laskeva vaikutus voi jatkua 2 viikon ajan etrasimodihoidon lopettamisen jälkeen, ja sen vuoksi potilasta on tarkkailtava infektioiden varalta vielä tämän ajanjakson ajan (ks. kohta 5.1).

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

PML on aivojen opportunistinen virusinfektio, jonka aiheuttaja on John Cunninghamin virus (JCV). PML-tautia ilmenee tyypillisesti immuunipuutteisilla potilailla, ja se voi johtaa kuolemaan tai vaikeasteiseen toimintakyvyn heikkenemiseen. Tyypilliset PML:ään liittyvät oireet ovat moninaisia ja ne etenevät päivien tai viikkojen kuluessa. Oireita ovat mm. kehon toispuolinen etenevä heikkous, raajojen kömpelyys, näköhäiriöt sekä muutokset ajattelussa, muistissa ja orientaatioissa, joista aiheutuu sekavuutta ja persoonallisuusmuutoksia.

PML:ää on raportoitu multippeliskleroosia (MS-tautia) sairastaneilla, joita on hoidettu S1P-reseptorin modulaattorilla ja joilla on ollut joitakin riskitekijöitä (esim. immuunipuutteiset potilaat, useampi immunosuppressiivinen lääkehoito). Lääkärin on seurattava potilasta huolellisesti PML:ään viittaavien kliinisten oireiden ja selittämättömien neurologisten löydösten varalta. Jos PML:ää epäillään, etrasimodihoito on keskeytettävä, kunnes PML on poissuljettu asianmukaisella diagnostisella arvioinnilla.

Jos PML varmistuu, etrasimodihoito pitää lopettaa.

Aiempi ja samanaikainen antineoplastinen, immunomodulatorinen tai immunosuppressiivinen (muu kuin kortikosteroidi) hoito

Kliinisissä tutkimuksissa etrasimodia saaneille ei voinut antaa samanaikaisesti haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon käytettäviä antineoplastisia, immunomodulatorisia tai immunosuppressiivisia (muut kuin kortikosteroidit) hoitoja. Kortikosteroidien samanaikainen käyttö oli sallittua. Pidemmän aikavälin tietoja etrasimodin ja kortikosteroidien samanaikaisesta käytöstä on kuitenkin vain vähän (ks. kohta 5.1).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa potilaalle etrasimodia samanaikaisesti antineoplastisten, immunomodulatoristen tai immunosuppressiivisten (mukaan lukien kortikosteroidit) hoitojen kanssa, koska yhteiskäyttöön liittyy riski additiivisista immuunijärjestelmään kohdistuvista vaikutuksista (ks. kohta 4.5).

Kun immunosuppressiiviset hoidot vaihdetaan etrasimodiin, niiden vaikutusmekanismit ja vaikutusten kestot on huomioitava, jotta vältetään tahattomat additiiviset immuunijärjestelmään kohdistuvat vaikutukset. Asianmukainen washout-jakso (puhdistumisjakso) voi olla tarpeen.

Rokotukset

Rokotteiden turvallisuudesta ja tehosta etrasimodihoitoa saavilla potilailla ei ole kliinisiä tietoja saatavilla. Rokotteiden teho voi olla heikentynyt, jos ne annetaan etrasimodihoidon aikana. Jos on tarpeen antaa eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävä rokote, se on annettava vähintään 4 viikkoa ennen etrasimodin aloittamista. Eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöä on vältettävä etrasimodihoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan hoidon päätyttyä (ks. kohta 5.1).

On suositeltavaa päivittää rokotukset ajantasaisten rokotesuosittelujen mukaisesti ennen etrasimodihoidon aloittamista.

Maksavaurio

Etrasimodia saavilla potilailla voi esiintyä transaminaasipitoisuuksien kohoamista (ks. kohta 4.8). Hiljattain, edeltävien 6 kuukauden aikana määritetyt transaminaasi- ja bilirubiiniarvot pitää tarkistaa ennen etrasimodihoidon aloittamista.

Kliinisten oireiden puuttuessa maksan transaminaasi- ja bilirubiiniarvot on tarkistettava 1, 3, 6, 9 ja 12 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja tämän jälkeen määräjain.

Jos potilaalle kehittyy maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita, kuten selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, väsymystä, ruokahaluttomuutta, keltaisuutta ja/tai tummavirtsaisuutta, maksaentsyymit tulee tarkistaa. Etrasimodi pitää lopettaa, jos merkittävä maksavaurio varmistuu (esim. ALAT [alaniiniaminotransferaasi] yli 3 kertaa viitevälin yläraja-arvoa [Upper Limit of Normal, ULN] suurempi ja kokonaisbilirubiini yli 2 kertaa ULN:ää suurempi).

Hoidon jatkaminen riippuu siitä, todetaanko maksavaurion aiheuttajaksi jokin toinen syy, sekä siitä, katsotaanko potilaan hyötyvän etrasimodin jatkamisesta suhteessa maksan toimintahäiriön uusiutumisen riskiin. Etrasimodin käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on aiemmin todettu merkittävä maksasairaus, vaikka tietoja maksasairautta sairastavien muita potilaita suuremmasta maksa-arvojen kohoamisen riskistä etrasimodihoidon aikana ei ole saatavilla.

Verenpaineen nousu

Kliinisissä tutkimuksissa hypertensiota raportoitiin useammin etrasimodia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Verenpainetta pitää seurata etrasimodihoidon aikana, ja kohonnut verenpaine pitää hoitaa asianmukaisesti.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Etrasimodi voi eläimillä tehtyjen tutkimusten perusteella vahingoittaa sikiötä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Sikiöön kohdistuvan riskin vuoksi etrasimodi on vasta-aiheinen raskauden aikana sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.6). Ennen kuin hoito aloitetaan naiselle, joka voi tulla raskaaksi, hänelle on kerrottava sikiöön kohdistuvasta riskistä ja hänen raskaustestinsä tuloksen on oltava negatiivinen. Potilaan on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä sekä hoidon aikana että vähintään 14 vuorokauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Makulaturvotus

S1P-reseptorin modulaattoreihin, mukaan lukien etrasimodiin, on yhdistetty kohonnut makulaturvotuksen riski. Makulaturvotusta, johon liittyy tai ei liity näköoireita, on raportoitu 0,3 %:lla Velsipity-hoitoa saaneista potilaista.

Potilailla, joilla on anamneesissa diabetes, uveiitti ja/tai perussairautena/samanaikaisesti verkkokalvon sairaus, on suurentunut makulaturvotuksen riski etrasimodihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Näiden potilaiden oftalmologista arviointia suositellaan ennen etrasimodihoidon aloittamista ja etrasimodihoidon aikana.

Potilaille, joilla ei ole edellä mainittuja riskitekijöitä, suositellaan oftalmologista silmänpohjatutkimusta, mukaan lukien makulan tutkimusta, 3–4 kuukauden kuluessa etrasimodihoidon aloittamisesta (etrasimodin yhteydessä raportoidut tapaukset ilmenivät tämän ajanjakson aikana) ja silloin, jos etrasimodihoidon aikana todetaan muutos näkökyvyssä.

Jos potilaalle kehittyy makulaturvotukseen viittaavia näköoireita, potilas tulee tutkia ja mikäli makulaturvotus varmistuu, etrasimodihoito pitää lopettaa. Harkittaessa etrasimodihoidon aloittamista uudelleen makulaturvotuksen häviämisen jälkeen on arvioitava hoidosta yksittäiselle potilaalle mahdollisesti koituvat hyödyt ja riskit.

Syöpäsairaudet

Syöpäsairauksia, mukaan lukien ihosyöpiä, on raportoitu S1P-reseptorin modulaattoria saaneilla potilailla. Jos havaitaan epäilyttävä ihomuutos, se on arvioitava viipymättä.

Koska ihosyöpien riski on olemassa, etrasimodihoitoa saavia potilaita on varoitettava altistumisesta auringonvalolle ilman suojautumista. Potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti UVB-säteilyyn perustuvaa valohoitoa eikä PUVA-hoitoa.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

S1P-reseptorin modulaattoria saaneilla potilailla on raportoitu harvinaisina tapauksina posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES). Jos etrasimodihoitoa saavalle potilaalle kehittyy neurologisia tai psykiatrisia oireita/merkkejä (esim. kognitiivisia puutoksia, käyttäytymisen muutoksia, kortikaalisia näköhäiriöitä tai muita neurologisia kortikaalisia oireita/merkkejä), kallonsisäisen paineen nousuun viittaavia oireita/merkkejä tai nopeutunutta neurologista heikkenemistä, lääkärin on tehtävä viipymättä fyysiset ja neurologiset tutkimukset ja harkittava magneettikuvausta. PRES:n oireet ovat usein palautuvia, mutta ne saattavat kehittyä iskeemiseksi aivohalvaukseksi tai aivoverenvuodoksi. Diagnoosin ja hoidon viivästyminen voi johtaa pysyviin neurologisiin jälkiseurauksiin. Jos PRES-oireyhtymää epäillään, etrasimodihoito pitää lopettaa.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa, CYP2C9-polymorfismi

Etrasimodia ei saa antaa samanaikaisesti vähintään kahta seuraavista CYP-entsyymeistä kohtalaisesti tai voimakkaasti estävän lääkeaineen tai lääkeaineyhdistelmän kanssa: CYP2C8, CYP2C9 ja

CYP3A4. Samanaikaisessa käytössä voi olla riskinä etrasimodiantistuksen suureneminen (ks. kohta 4.5).

Etrasimodia ei suositella annettavan samanaikaisesti vähintään kahta seuraavista CYP-entsyymeistä kohtalaisesti tai voimakkaasti indusoivan lääkeaineen tai lääkeaineyhdistelmän kanssa: CYP2C8, CYP2C9 ja CYP3A4. Samanaikaisessa käytössä voi olla riskinä etrasimodiantistuksen pieneneminen (ks. kohta 4.5).

Etrasimodin käyttöä ei suositella potilaalle, jonka tiedetään tai epäillään olevan heikko CYP2C9-metaboloija (< 5 % väestöstä) ja joka käyttää kohtalaisesti tai voimakkaasti CYP2C8:aa ja/tai CYP3A4:ää estäviä lääkevalmisteita, sillä riskinä voi olla etrasimodiantistuksen suureneminen (ks. kohta 4.5).

Vaikutukset hengityselimistöön

S1P-reseptorin modulaattoreilla, mukaan lukien etrasimodilla, hoidetuilla potilailla on havaittu uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV₁) pienenemistä ja nopean vitaalikapasiteetin (FVC) vähenemistä. Etrasimodin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea-asteinen hengityselinsairaus (esim. keuhkofibroosi, astma tai keuhkohtaumatauti).

Apuaineet

Tartratsiini

Tämä lääkevalmiste sisältää tartratsiinia (E102), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP2C8:n, CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjien vaikutus etrasimodiin

Etrasimodin antaminen samanaikaisesti vakaan tilan saavuttaneen flukonatsolin kanssa (kohtalainen CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjä) suurensi etrasimodiantistusta (pitoisuus/aikakuvaajan pinta-ala, AUC) 84 %. Etrasimodia ei suositella annettavan samanaikaisesti vähintään kahta seuraavista CYP-entsyymeistä kohtalaisesti tai voimakkaasti estävän lääkeaineen tai lääkeaineyhdistelmän kanssa: CYP2C8, CYP2C9 ja CYP3A4) (esim. flukonatsoli) (ks. kohta 4.4). Samanaikainen käyttö suurentaa etrasimodiantistusta.

CYP2C8:n, CYP2C9:n ja CYP3A4:n induktorien vaikutus etrasimodiin

Etrasimodin antaminen samanaikaisesti rifampisiinin kanssa (voimakas CYP3A4:n ja kohtalainen CYP2C8:n ja CYP2C9:n induktori) pienensi etrasimodiantistusta (AUC) 49 %. Etrasimodia ei suositella annettavan samanaikaisesti vähintään kahta seuraavista CYP-entsyymeistä kohtalaisesti tai voimakkaasti indusoivan lääkeaineen tai lääkeaineyhdistelmän kanssa: CYP2C8, CYP2C9 ja CYP3A4) (esim. rifampisiini, entsalutamidi) (ks. kohta 4.4). Samanaikainen käyttö pienentää etrasimodiantistusta.

CYP2C9-polymorfismin vaikutus

Etrasimodin mahdollisesti suurenevan altistuksen vuoksi sen samanaikaista antoa kohtalaisten tai voimakkaiden CYP2C8:n ja/tai CYP3A4:n estäjien kanssa ei suositella potilaalle, jonka tiedetään tai epäillään olevan heikko CYP2C9-metaboloija (< 5 % väestöstä) (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat ja kalsiumkanavan salpaajat

Beetasalpaajahoidon aloittamista ei ole tutkittu potilailla, jotka saavat etrasimodia tasaisella annostuksella.

Etrasimodin ja kalsiumkanavan salpaajan samanaikaisen annon vaikutusta ei ole tutkittu.

Varovaisuutta suositellaan, jos potilas saa sydämen syketiheyttä tai eteis-kammiojohtumista hidastavia lääkevalmisteita, koska additiivinen sydämen syketiheyttä hidastava vaikutus on mahdollinen (ks. kohta 4.4).

Rytmihäiriölääkevalmisteet, QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet, sydämen sykettä mahdollisesti hidastavat lääkevalmisteet

Etrasimodia ei ole tutkittu QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita käyttävillä potilailla.

Ryhmän Ia (esim. kinidiini, prokaiiniamidi) ja ryhmän III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkkeisiin on liitetty kääntyvien kärkien takykardiaa potilailla, joilla esiintyy bradykardiaa. Kardiologia on konsultoitava, jos etrasimodihoitoa harkitaan ryhmän Ia tai III rytmihäiriölääkkeitä käyttävälle potilaalle (ks. kohta 4.4).

Mahdollisten sydämen lyöntitiheyteen kohdistuvien additiivisten vaikutusten vuoksi on konsultoitava kardiologia, jos etrasimodihoidon aloittamista harkitaan potilaille, jotka käyttävät QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.4).

Antineoplastiset, immunomodulatoriset tai immunosuppressiiviset (muut kuin kortikosteroidit) hoidot

Etrasimodia ei ole tutkittu yhteiskäytössä antineoplastisten, immunomodulatoristen tai immunosuppressiivisten (muut kuin kortikosteroidit) hoitojen kanssa. Samanaikaisessa annostelussa on noudatettava varovaisuutta, sillä sekä yhteiskäytön aikana että tämän lopettamisen jälkeisinä viikkoina on additiivisten immuunijärjestelmään kohdistuvien vaikutusten riski (ks. kohta 4.4).

Rokotteet

Rokotteen teho voi olla heikentynyt, jos se annetaan etrasimodihoidon aikana ja 2 viikon sisään hoidon päättymisestä. Elävien, heikennettyjen rokotteiden käyttöön voi liittyä infektioriski, joten niiden käyttöä on vältettävä etrasimodihoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan hoidon päätyttyä (ks. kohta 4.4).

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Suun kautta otettavan hormonaalisen ehkäisyvalmisteen (joka sisälsi 30 mikrog etinyyliestradiolia ja 150 mikrog levonorgestreelia) farmakokinetiikassa ja farmakodynamiikassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja annettaessa valmistetta samanaikaisesti etrasimodin kanssa. Etrasimodi suurentaa yhteiskäytössä etinyyliestradiolin AUC-arvoa noin 24 % ja levonorgestreelin AUC-arvoa noin 32 %.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy naisille

Velsipity on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.3). Ennen hoidon aloittamista naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on hänen raskaustestinsä

tuloksen oltava negatiivinen ja hänelle on kerrottava sikiöön kohdistuvasta vakavasta riskistä. Koska etrasimodi ei poistu elimistöstä heti hoidon lopettamisen jälkeen, voi sikiöön kohdistuva mahdollinen riski olla tällöin yhä olemassa. Tämän vuoksi naisen, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä etrasimodihoidon aikana sekä vähintään 14 vuorokauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Terveydenhuollon ammattilaisen tarkistuslistassa mainitaan myös erityisiä toimenpiteitä. Nämä toimenpiteet on huomioitava ennen etrasimodin määräämistä naispotilaille ja etrasimodihoidon aikana.

Raskaus

Etrasimodin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Kliinisen kokemuksen perusteella toista sfingosini-1-fosfaattireseptorin (S1P-reseptorin) modulaattoria käyttäneillä potilailla vakavien synnynnäisten epämuodostumien riski oli raskauden aikana kaksinkertainen verrattuna yleisväestössä havaittuun riskiin. Kliiniseen kokemukseen perustuen etrasimodi voi aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia annosteltaessa sitä raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Saatavilla oleva vähäinen kliininen tieto viittaa etrasimodin lisäävän riskiä poikkeavaan raskauden lopputulokseen. Velsipity on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Etrasimodihoito on lopetettava vähintään 14 vuorokautta ennen hedelmöittymisen yrittämistä (ks. kohta 4.4). Jos nainen tulee raskaaksi etrasimodihoidon aikana, hoito on lopetettava heti. Lääkärin on kerrottava sikiöön kohdistuvista haitallisten vaikutusten riskistä, ja potilaalle on tehtävä seurantatutkimuksia.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö etrasimodi ihmisen rintamaitoon. Imettävillä rotilla tehty tutkimus osoitti, että etrasimodia erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Imeväisikäiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Etrasimodia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Etrasimodin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3)

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Etrasimodilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Potilaiden, joilla ilmenee heitehuimausta etrasimodin ottamisen jälkeen, on kuitenkin pidättäydyttävä ajamisesta ja koneiden käyttämisestä, kunnes huimaus menee ohi (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ovat lymfopenia (11 %) ja päänsärky (7 %).

Haittavaikutustaulukko

Etrasimodihoitoa saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset luetellaan jäljempänä elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän mukaan kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisyys määritetään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot		Virtsatietulehdus ^a , alahengitysteiden infektio ^b	
Veri ja imukudos	Lymfopenia ^c	Neutropenia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperkolesterolemia ^d	
Hermosto		Päänsärky, huimaus	
Silmät		Näkökyvyn heikkeneminen	Makulaturvotus
Sydän		Bradykardia ^e	Eteis-kammiokatkos ^f
Verisuonisto		Hypertensio	
Maksa ja sappi		Kohonneet maksaentsyymiarvot	

^a Virtsatietulehduksiin lasketaan virtsatieinfektio ja virtsarakkotulehdus.

^b Alahengitysteiden infektioiden lasketaan bronkiitti ja keuhkokuume.

^c Lymfopeniaan lasketaan lymfopenia, lymfosyyttimäärän lasku ja lymfosyyttien prosenttiosuuden lasku.

^d Hyperkolesterolemiaan lasketaan hyperkolesterolemia ja kohonnut veren kolesteroli.

^e Bradykardiaan lasketaan bradykardia ja sinusbradykardia. Katso jäljempänä kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”.

^f Eteis-kammiokatkokseen lasketaan ensimmäisen tai toisen asteen Mobitz I -tyypin katkos. Katso jäljempänä kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Bradyarytmia

ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa bradykardiaa raportoitiin haittavaikutuksena hoidon aloituspäivänä 1,5 %:lla etrasimodihoitoa saaneista potilaista. Toisena päivänä bradykardiaa raportoitiin haittavaikutuksena 0,4 %:lla etrasimodihoitoa saaneista potilaista. EKG-seurannassa bradykardiaa rekisteröitiin useammin (ks. kohta 5.1).

ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa ensimmäisen tai toisen asteen Mobitz I -tyypin eteis-kammiokatkoksia raportoitiin haittavaikutuksina hoidon aloituspäivänä 0,6 %:lla etrasimodihoitoa saaneista potilaista. Eteis-kammiokatkokset olivat tyypillisesti ohimeneviä ja oireettomia. EKG-seurannassa PR-ajan pitenemistä rekisteröitiin useammin (ks. kohta 5.1).

Infektiot

ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa infektioita esiintyi etrasimodihoitoa saaneilla vastaavasti (18,8 %) kuin lumelääkettä saaneilla (17,7 %). Myös vakavia infektioita esiintyi etrasimodihoitoa saaneilla vastaavasti (0,6 %) kuin lumelääkettä saaneilla (1,9 %). Etrasimodi lisää virtsatietulehdusten ja alahengitysteiden infektioiden riskiä (ks. taulukko 1).

Veren lymfosyytti- ja neutrofiilimäärän väheneminen

Etrasimodi estää lymfosyyttien poistumista imukudoksista osittain ja palautuvasti (reversiibelisti), mikä vähentää lymfosyyttimäärää perifeerisessä veressä (ks. kohta 5.1). Lymfosyyttimäärän vähenemistä alle tason $0,2 \times 10^9/l$ esiintyi 3,5 %:lla etrasimodihoitoa saaneista potilaista ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa. Nämä tapahtumat eivät johtaneet hoidon keskeyttämiseen.

Etrasimodi aiheutti neutrofiilimäärän reversiibeliä vähenemistä. Neutrofiilimäärän vähenemistä alle tason $0,5 \times 10^9/l$ esiintyi 0,2 %:lla etrasimodihoitoa saaneista potilaista ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa. Nämä tapahtumat eivät johtaneet hoidon keskeyttämiseen.

Kohonneet maksaentsyymiarvot

ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa etrasimodihoitoa saaneista potilaista 0,9 %:lla ALAT (alaniiniaminotransferaasi) -arvo oli vähintään 5 kertaa suurempi kuin viitevälin yläraja-arvo (Upper Limit of Normal, ULN) ja 4,0 %:lla vähintään 3 kertaa suurempi kuin ULN. Valtaosa (75 %) potilaista, joilla ALAT-arvo oli yli 3 kertaa ULN:ää suurempi, jatkoi etrasimodihoitoa siten, että arvot palautuivat hoidon aikana alle tason 3 kertaa ULN.

Kaikkiaan 0,4 % etrasimodihoitoa saaneista potilaista keskeytti etrasimodihoidon maksaentsyymiarvojen kohoamisen vuoksi.

Kohonneisiin maksaentsyymiarvoihin lasketaan kohonnut gammaglutamyyli-transferaasiarvo, kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo, kohonnut maksaentsyymiarvo, poikkeava maksan toiminta, maksasairaus, poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa ja kohonneet transaminaasiarvot (ks. taulukko 1).

Verenpaineen nousu

ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa etrasimodihoitoa saaneiden potilaiden systolinen verenpaine nousi keskimäärin 1–4 mmHg ja diastolinen verenpaine 1–2 mmHg. Verenpaineen nousu havaittiin noin 2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta, minkä jälkeen se pysyi todetulla keskimääräisellä verenpaineen nousualueella koko hoidon ajan. Hypertensiota raportoitiin haittavaikutuksena 2,1 %:lla etrasimodihoitoa saaneista potilaista. Kaikki tapaukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Makulaturvotus

Makulaturvotusta raportoitiin ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa 0,4 %:lla etrasimodihoitoa saaneista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Jos potilas on saanut etrasimodiyliannostuksen, on tärkeää tarkkailla potilasta bradykardian merkkien ja oireiden varalta. Tämä voi tarkoittaa potilaan seurantaa yön yli. Sydämen syketiheys ja verenpaine on mitattava ja EKG rekisteröitävä säännöllisesti. Etrasimodille ei ole spesifiä vasta-ainetta. Etrasimodin aiheuttama sydämen syketiheyden hidastuminen voidaan kumota parenteraalisella atropiinilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, sfingosini-1-fosfaattireseptorin (S1P-reseptorin) modulaattorit, etrasimodi. ATC-koodi: L04AE05

Vaikutusmekanismi

Etrasimodi on sfingosini-1-fosfaattireseptorin (S1P-reseptorin) modulaattori, joka sitoutuu S1P-reseptoreihin 1, 4 ja 5 (S1P_{1,4,5}). Se on G-proteiinin ja beeta-arrestiinin yhtä voimakas agonisti S1P₁-reseptorissa. Etrasimodin vaikutus S1P₃-reseptoriin on minimaalista, eikä sillä ole vaikutusta S1P₂-reseptoriin. Etrasimodi estää lymfosyyttien poistumista imukudoksista osittain ja reversiibelisti, mikä vähentää lymfosyyttien määrää perifeerisessä veressä, jolloin aktivoituneiden lymfosyyttien määrä kudoksessa pienenee.

Mekanismia, jolla etrasimodi saa aikaan hoitovaikutuksen haavaisessa paksusuolitulehduksessa, ei tunneta, mutta se voi liittyä lymfosyyttien vähäisempään tulehduskohtiin kohdistuvaan migraatioon. Etrasimodin aiheuttama lymfosyyttien väheneminen perifeerisessä verenkierrossa vaikuttaa eri tavoin leukosyyttien osapopulaatioihin. Voimakkaammin vähenevät solut, jotka osallistuvat adaptiiviseen immuunivasteeseen, jonka tiedetään olevan osallisena haavaisen paksusuolitulehduksen patologian taustalla. Etrasimodilla on hyvin vähäinen vaikutus synnynnäiseen immuunivasteeseen ja immuunivalvontaan osallistuviin soluihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen syke ja rytmi

Etrasimodihoidon aloittaminen voi johtaa ohimenevään sydämen syketiheyden hidastumiseen ja eteis-kammiojohtumisen häiriöön (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Ensimmäisenä päivänä ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa 33 %:lla haavaista paksusuolitulehdusta sairastavista potilaista todettiin bradykardiaa (sydämen syketiheyden alin arvo alle 60 lyöntiä minuutissa ensimmäisten 4 tunnin aikana) tai 2,5 %:lla merkittävää bradykardiaa (sydämen syketiheyden alin arvo alle 50 lyöntiä minuutissa). Yhdelläkään ensimmäisen annoksen saaneista potilaista syketiheys ei laskenut alle 40 lyöntiin minuutissa. Syketiheyden suurin lasku havaittiin 2 tai 3 tunnin kuluttua annoksesta. Ensimmäisenä päivänä keskimääräinen (SD) muutos PR-ajassa oli 5,5 ms (18,84) määritettynä etrasimodin annosta edeltävästä ajankohdasta aina 4 tuntiin annoksen ottamisesta. PR-ajan piteneminen yli 200 ms:iin rekisteröitiin EKG-seurannassa 5,1 %:lla potilaista ja suurempiasteinen piteneminen (> 230 ms) 1,8 %:lla potilaista.

Lymfosyytti- ja neutrofiilimäärän väheneminen veressä

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa keskimääräiset lymfosyyttimäärät laskivat noin 50 %:iin lähtötilanteesta 2 viikon kuluttua (keskimääräinen veren lymfosyyttimäärä n. $0,9 \times 10^9/l$), mikä on johdonmukaista vaikutusmekanismin perusteella, ja lymfosyyttimäärien alhaisempi taso säilyi kerran vuorokaudessa annetun etrasimodihoidon ajan. Etrasimodilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin neutrofiilimäärän vähenemistä. Keskimääräinen neutrofiilimäärä oli yleensä normaalin viitevälin rajoissa etrasimodihoidon aikana. Neutrofiilimäärä pysyi matalalla tasolla etrasimodihoidon ajan ja korjaantui hoidon lopettamisen jälkeen.

Solumäärän lasku kohdistui perifeerisen verenkierron B-soluihin [CD19⁺] ja T-soluihin [CD3⁺], auttaja-T-solujen [CD3⁺CD4⁺] ja sytotoksisten T-solujen [CD3⁺CD8⁺] alatyyppeihin, mutta ei luonnollisiin tappajasoluihin (NK-soluihin) ja monosyytteihin. Auttaja-T-solut olivat herkempiä etrasimodin vaikutuksille kuin sytotoksiset T-solut.

Populaatiofarmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus osoittaa, että absoluuttinen lymfosyyttimäärä perifeerisessä veressä palautui normaaleihin viitearvoihin 90 %:lla potilaista 1–2 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Etrasimodin tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12) 16–80-vuotiailla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen paksusuolitulehdus.

Molemmissa tutkimuksissa olleet potilaat olivat saaneet riittämättömän vasteen, tai menettäneet

vasteen tai eivät olleet sietäneet yhtä tai useampaa seuraavista hoitovaihtoehtoista: suun kautta otettavat aminosalisylaattit, kortikosteroidit, tiopuriinit, januskinaasin (JAK) estäjät tai biologiset lääkkeet (esim. TNF-salpaajat, integriinin estäjät, IL 12/23:n estäjät). Tutkimuspotilaiden haavainen paksusuolitulehdus oli vahvistettu endoskooppisesti ja histopatologisesti, ja taudin tuli ulottua peräaukkokanavan reunalta vähintään 10 cm:n päähän. Tutkimukseen otettiin mukaan myös pelkästään peräsuolen alueelle rajoittunutta tautia (proktiittia) sairastavia, jos tutkittava täytti kaikki sisäänottokriteerit.

Tutkimuspotilaiden muokatun Mayo-pisteytyksen (modified Mayo score, mMS) pistemäärä oli 4–9; endoskopiapisteytyksen (endoscopy score, ES) pistemäärä oli ≥ 2 ja peräsuoliverenvuotoa (rectal bleeding, RB) kuvaava osapistemäärä oli ≥ 1 . Ensisijainen analyysi tehtiin populaatiolle, jonka mMS oli 5–9. Kahteen tutkimukseen mukaan otettujen tutkittavien keski-ikä oli 40 vuotta. Potilaista kolme (0,4 %) oli alle 18-vuotiaita ja 45 (6 %) vähintään 65-vuotiaita; 57 % tutkittavista oli miehiä, 82 % oli valkoihoisia ja 13 % oli aasialaisia.

Näissä tutkimuksissa tutkittavat saivat käyttää samanaikaisesti seuraavia haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoja: tasaiset päivittäiset annokset suun kautta annosteltavia aminosalisylaatteja ja/tai kortikosteroideja (≤ 20 mg prednisonia, ≤ 9 mg budesonidia tai vastaavaa steroidia). Samanaikainen hoito immunomodulaattoreilla, biologisilla lääkkeillä, tai peräsuoleen annosteltavilla 5-ASA-valmisteilla tai kortikosteroideilla ei ollut sallittua.

ELEVATE UC 52

ELEVATE UC 52 oli nk. *treat-through* asetelman tutkimus, jossa yhteensä 433 potilasta satunnaistettiin saamaan joko etrasimodia 2 mg tai lumelääkettä (2:1) suun kautta kerran vuorokaudessa. Potilaat saivat heille määrättyä hoitoa koko tutkimuksen ajan.

Lähtötilanteessa tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden mMS-arvon mediaani oli 7, ja 8 %:lla oli peräsuoleen rajoittunut tauti (proktiitti). Yhteensä 30 % potilaista oli aiemmin käyttänyt biologista lääkehoitoa tai JAK-estäjähoitoa. Yhteensä 14 % potilaista oli käyttänyt useampaa kuin yhtä biologista lääkettä tai JAK-estäjää ja 11 % oli käyttänyt aiemmin integriinin estäjää. Lähtötilanteessa 77 % potilaista sai suun kautta annosteltavia aminosalisylaatteja ja 31 % sai suun kautta annosteltavia kortikosteroideja.

Yhteiset ensisijaiset päätetapahtumat olivat kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuudet sekä viikolla 12 että viikolla 52. Kliiniseksi remissioksi määriteltiin ulostamistiheyden (stool frequency, SF) osapistemäärä 0 (tai 1, jos pistemäärä oli laskenut lähtötilanteesta ≥ 1 pistettä), RB-osapistemäärä 0 ja ES-pistemäärä ≤ 1 (pois lukien verenvuotoherkkyys). Toissijaisiin päätetapahtumiin lukeutuivat endoskooppisen paranemisen, oireettomuuden, limakalvon paranemisen, kliinisen vasteen, kliinisen remission ilman kortikosteroideja ja pysyvän kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuudet. Ensisijaiseen analyysiin, joka tehtiin viikolla 12 ja viikolla 52, otettiin mukaan keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista tautia sairastavat potilaat, mMS-pistemäärällä 5–9 (ks. taulukko 2).

Satunnaistetuista 433 potilaasta 91,7 % etrasimodihaaran potilaista ja 86,1 % lumelääkehaaran potilaista oli mukana tutkimuksessa viikon 12 loppuun asti. Potilaat, joiden voinnissa ei ollut tapahtunut parantumista lähtötilanteesta tai jotka täyttivät taudin pahenemisen kriteerit, saivat tutkijan harkinnan mukaan keskeyttää tutkimukseen osallistumisen ja jatkaa avoimessa jatkotutkimuksessa viikosta 12 alkaen. Tässä nk. *treat-through* tutkimuksessa potilaat saivat kuitenkin samaa tutkimushoitoa koko tutkimuksen ajan. Etraimodihaaran potilaista 55,7 % ja lumelääkehaaran potilaista 31,9 % sai hoitoa viikon 52 loppuun asti.

Lumelääkettä saaneisiin verrattuna etrasimodihoitoa saaneista potilaista merkitsevästi suurempi osuus saavutti kliinisen remission, endoskooppisen paranemisen, oireettomuuden ja limakalvojen paranemisen viikolla 12 ja viikolla 52 sekä kliinisen remission ilman kortikosteroideja ja pysyvän kliinisen remission viikolla 52 (ks. taulukko 2).

Taulukko 2. Tehon päätetapahtumat viikolla 12 ja viikolla 52 saavuttaneiden potilaiden osuudet ELEVATE UC 52 -tutkimuksessa

LEEVATE UC 52 tutkimuksessa

	Lumelääke N =135		Etrasimodi 2 mg N =274		Hoitojen välinen ero (95 %:n lv) ^a
	n	(%)	n	(%)	
Päätetapahtumat viikolla 12					
Kliininen remissio ^b	10	7 %	74	27 %	20 % (13 %, 27 %) ^l
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	9/93	10 %	60/194	31 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	1/42	2 %	14/80	18 %	
Endoskooppinen paraneminen ^c	19	14 %	96	35 %	21 % (13 %, 29 %) ^l
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkelle / JAK- estäjälle	17/93	18 %	76/194	39 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	2/42	5 %	20/80	25 %	
Oireettomuus ^d	29	22 %	126	46 %	25 % (15 %, 34 %) ^l
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	22/93	24 %	101/194	52 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	7/42	17 %	25/80	31 %	
Limakalvojen paraneminen ^e	6	4 %	58	21 %	17 % (11 %, 23 %) ^l
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	6/93	7 %	47/194	24 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	0/42	0 %	11/80	14 %	
Kliininen vaste ^f	46	34 %	171	62 %	28 % (19 %, 38 %) ^l
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	35/93	38 %	132/194	68 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	11/42	26 %	39/80	49 %	
Päätetapahtumat viikolla 52					
Kliininen remissio ^b	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %, 32 %) ^l
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	7/93	8 %	71/194	37 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	2/42	5 %	17/80	21 %	
Endoskooppinen paraneminen ^c	14	10 %	102	37 %	27 % (19 %, 34 %) ^l

	Lumelääke N =135		Etrasimodi 2 mg N =274		Hoitojen välinen ero (95 %-n lv) ^a
	n	(%)	n	(%)	
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	12/93	13 %	78/194	40 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	2/42	5 %	24/80	30 %	
Oireettomuus^d	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %, 34 %)^l
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	19/93	20 %	97/194	50 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	6/42	14 %	22/80	28 %	
Limakalvojen paraneminen^e	11	8 %	73	27 %	18 % (11 %, 25 %)^l
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	10/93	11 %	55/194	28 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	1/42	2 %	18/80	23 %	
Kliininen vaste^f	31	23 %	132	48 %	25 % (16 %, 34 %)^l
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	25/93	27 %	103/194	53 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	6/42	14 %	29/80	36 %	
Pysyvä kliininen remissio^g	3	2 %	49	18 %	16 % (11 %, 21 %)^l
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	2/93	2 %	41/194	21 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	1/42	2 %	8/80	10 %	
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja^h	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %, 32 %)^l
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	7/93	8 %	71/194	37 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	2/42	5 %	17/80	21 %	
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja potilailla, jotka saivat lähtötilanteessa kortikosteroidihoitoaⁱ	3/40	8 %	27/87	31 %	23 % (10 %, 36 %)^l
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	2/26	8 %	22/59	37 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	1/14	7 %	5/28	18 %	
Oireettomuus ilman kortikosteroideja^j	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %, 34 %)^l

	Lumelääke N =135		Etrasimodi 2 mg N =274		Hoitojen välinen ero (95 %-n lv) ^a
	n	(%)	n	(%)	
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	19/93	20 %	97/194	50 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	6/42	14 %	22/80	28 %	
Endoskooppinen paraneminen ilman kortikosteroideja^k	14	10 %	101	37 %	26 % (19 %, 34 %)^l
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	12/93	13 %	78/194	40 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	2/42	5 %	23/80	29 %	

^a Hoitojen välinen ero (korjattuna aiemman biologisen lääkkeen / JAK-estäjän käytön, lähtötilanteen kortikosteroidien käytön ja lähtötilanteen mMS-pistemäärän perusteella).

^b Kliinisen remission määritelmä oli SF-osapistemäärä 0 tai 1, jos pistemäärä oli laskenut lähtötilanteesta ≥ 1 pistettä), RB-osapistemäärä 0 ja ES-pistemäärä ≤ 1 (poislukien verenvuotoherkkyys).

^c Endoskooppisen paranemisen määritelmä oli ES-pistemäärä ≤ 1 (poislukien verenvuotoherkkyys).

^b Oireettomuuden määritelmä oli SF-osapistemäärä 0 (tai 1, jos pistemäärä oli laskenut lähtötilanteesta ≥ 1 pistettä) ja RB-osapistemäärä 0.

^e Limakalvojen paranemisen määritelmä oli ES-pistemäärä ≤ 1 (pois lukien verenvuotoherkkyys) sekä histologinen remissio (Geboes Index -pistemäärä $< 2,0$, jolloin peräaukonpoukamissa tai lamina propriassa ei ole neutrofiileja, eosinofiilien määrä ei ole kohonnut, peräaukonpoukamia ei ole tuhoutunut, eikä eroosiota, haavaumia tai granulaatiokudosta esiinny).

^f Kliinisen vasteen määritelmä oli mMS-pistemäärän ≥ 2 pisteen ja ≥ 30 %:n lasku lähtötilanteesta ja RB-osapistemäärän ≥ 1 pisteen lasku lähtötilanteesta tai absoluuttinen RB-osapistemäärä ≤ 1 .

^g Pysyvän kliinisen remission määritelmä oli kliininen remissio sekä viikolla 12 että 52.

^h Kliininen remissio ilman kortikosteroideja tarkoitti kliinistä remissiota viikolla 52 ilman, että potilas oli saanut kortikosteroideja vähintään 12 edeltävän viikon aikana ennen viikkoa 52.

ⁱ Kliininen remissio ilman kortikosteroideja potilailla, jotka saivat kortikosteroideja lähtötilanteesta, tarkoitti kliinistä remissiota viikolla 52 ilman, että potilas oli saanut kortikosteroideja vähintään 12 edeltävän viikon aikana ennen viikkoa 52.

^j Oireettomuus ilman kortikosteroideja tarkoitti SF-osapistemäärää 0 (tai 1, jos pistemäärä oli laskenut lähtötilanteesta ≥ 1 pistettä) ja RB-osapistemäärää ≥ 0 vähintään 12 edeltävän viikon ajan ennen viikkoa 52.

^k Endoskooppinen paraneminen ilman kortikosteroideja tarkoitti ES-pistemäärää ≤ 1 (pois lukien verenvuotoherkkyys) vähintään 12 edeltävän viikon ajan ennen viikkoa 52.

^l $p < 0,001$.

Lisäanalyysi mMS-pistemäärällä 4

Tehon tulokset potilailta, joiden mMS oli 4 (mukaan lukien ES ≥ 2 ja RB-osapistemäärä ≥ 1), olivat yhdenmukaisia ensisijaisen analyysin tulosten kanssa.

Peräsuoleen rajoittuva tauti (proktiitti)

Peräsuoleen rajoittunutta tautia sairastavia potilaita arvioitaessa suurempi osuus etrasimodihoitoa saaneista kuin lumelääkettä saaneista saavutti kliinisen remission viikolla 12 (46 % vs. 29 %) ja viikolla 52 (42 % vs. 14 %).

Oireiden paraneminen varhaisessa vaiheessa

Suurempi osuus etrasimodihoitoa saaneista potilaista kuin lumelääkettä saaneista potilaista saavutti oireettomuuden (16 % vs. 11 %) viikolla 2 (ensimmäisellä tutkimuskäynnillä). Suurempi osuus etrasimodihoitoa saaneista potilaista kuin lumelääkettä saaneista potilaista saavutti viikolla 4 täydellisen oireettomuuden (11 % vs. 4 %), joka määriteltiin SF-osapistemääränä 0 ja RB-osapistemääränä 0.

Endoskooppinen ja histologinen arviointi

Limakalvon ulkonäön normalisoituminen endoskopiassa (endoskooppinen remissio) määriteltiin ES-pistemääränä 0. Suurempi osuus etrasimodihoitoa saaneista potilaista kuin lumelääkettä saaneista potilaista saavutti endoskooppisen remission viikolla 12 (15 % vs. 4 %), viikolla 52 (26 % vs. 6 %) ja sekä viikolla 12 että viikolla 52 (11 % vs. 2 %).

Endoskooppinen remissio ja Geboesin histologinen pistemäärä < 2,0 (jolloin peräsuolenpoukamissa tai lamina propriassa ei ole neutrofiileja eikä eosinofiilien määrä ole lisääntynyt, peräsuolenpoukamia ei ole tuhoutunut eikä eroosiota, haavaumia tai granulaatiokudosta ole esiintynyt) saavutettiin suuremmalla osalla etrasimodihoitoa saaneista potilaista kuin lumelääkettä saaneista potilaista viikolla 12 (11 % vs. 2 %) ja viikolla 52 (18 % vs. 5 %).

Vatsakipu ja ulostamispakko

Etrasimodihoitoa saaneista potilaista suuremmalla osalla ei ollut vatsakipua (27 % vs. 13 %) eikä ulostamispakkoa (19 % vs. 7 %) lumelääkettä saaneisiin verrattuna viikolla 12. Suuremmalla osalla etrasimodihoitoa saaneista potilaista ei ollut vatsakipua (22 % vs. 7 %) eikä ulostamispakkoa (19 % vs. 8 %) lumelääkettä saaneisiin verrattuna viikolla 52.

Tulehduksellisen suolistosairauden kysely (inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)

Etrasimodihoitoa saaneiden potilaiden IBDQ-kokonaispistemäärä parani lähtötilanteesta enemmän kuin lumelääkehoitoa saaneiden potilaiden. IBDQ-kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 12 oli etrasimodia saaneilla 42,8 ja lumelääkettä saaneilla 27,4. IBDQ-kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 52 oli etrasimodia saaneilla 55,8 ja lumelääkettä saaneilla 38,1.

ELEVATE UC 12

ELEVATE UC 12 oli tutkimus, jossa yhteensä 354 potilasta satunnaistettiin 2:1 saamaan etrasimodia 2 mg tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa suun kautta.

Lähtötilanteessa tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden mMS-arvon mediaani oli 7; 5,6 %:lla potilaista mMS-arvo oli 4, 67 %:lla mMS-arvo oli 5–7 (keskivaikea aktiivinen tauti) ja 27,4 %:lla mMS-arvo oli > 7 (vaikea aktiivinen tauti). 8 %:lla potilaista oli peräsuoleen rajoittunut tauti (proktiitti). Yhteensä 33 % potilaista oli aiemmin käyttänyt biologista lääkettä tai JAK-estäjähoitoa. Yhteensä 18 % potilaista oli käyttänyt useampaa kuin yhtä biologista lääkettä tai JAK-estäjää ja 12 % oli käyttänyt aiemmin integriinin estäjää. Lähtötilanteessa 83 % potilaista sai suun kautta annosteltavia aminosalisylaatteja ja 28 % sai suun kautta annosteltavia kortikosteroideja.

Satunnaistetuista 354 potilaasta 89,5 % etrasimodihaaran potilaista ja 88,8 % lumelääkehaaran potilaista oli mukana tutkimuksessa viikon 12 loppuun asti.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 12. Toissijaisiin päätetapahtumiin lukeutuivat endoskooppisen paranemisen, oireettomuuden, limakalvojen paranemisen ja kliinisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuudet viikolla 12. Ensisijaiseen analyysiin, joka tehtiin viikolla 12, otettiin mukaan keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista tautia sairastavat potilaat, mMS-pistemäärällä 5–9 (ks. taulukko 3).

Lumelääkettä saaneisiin verrattuna etrasimodihoitoa saaneista potilaista merkitsevästi suurempi osuus saavutti kliinisen remission, endoskooppisen paranemisen, oireettomuuden ja limakalvojen paranemisen viikoilla 12 (ks. taulukko 3).

Taulukko 3. Tehon päätetapahtumat viikolla 12 saavuttaneiden potilaiden osuus

ELEVATE UC 12 -tutkimuksessa

Päätetapahtumat	Lumelääke N =112		Etrasimodi 2 mg N =222		Hoitojen välien ero (95 %:n lv) ^a
	n	(%)	n	(%)	
Kliininen remissio ^b	17	15 %	55	25 %	10 %

					(1 %, 18 %)g
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	12/74	16 %	41/148	28 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	5/38	13 %	14/74	19 %	
Endoskooppinen paraneminenc	21	19 %	68	31 %	12 % (3 %, 21 %)g
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	14/74	19 %	51/148	35 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	7/38	18 %	17/74	23 %	
Oireettomuusd	33	30 %	104	47 %	17 % (7 %, 28 %)g
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	23/74	31 %	73/148	49 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	10/38	26 %	31/74	42 %	
Limakalvojen paraneminene	10	9 %	36	16 %	7 % (1 %, 14 %)g
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	8/74	11 %	28/148	19 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	2/38	5 %	8/74	11 %	
Kliininen vastef	46	41 %	138	62 %	21 % (10 %, 32 %)h
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	32/74	43 %	97/148	66 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkelle / JAK-estäjälle	14/38	37 %	41/74	55 %	

a Hoitojen välinen ero (korjattuna aiemman biologisen lääkkeen / JAK-estäjän käytön, lähtötilanteen kortikosteroidin käytön ja lähtötilanteen mMS-pistemäärän perusteella).

b Kliinisen remission määritelmä oli SF-osapistemäärä 0 tai 1, jos pistemäärä oli laskenut lähtötilanteesta ≥ 1 pistettä), RB-osapistemäärä 0 ja ES-pistemäärä ≤ 1 (poislukien verenvuotoherkkyys).

c Endoskooppisen paranemisen määritelmä oli ES-pistemäärä ≤ 1 (pois lukien verenvuotoherkkyys).

d Oireettomuuden määritelmä oli SF-osapistemäärä 0 (tai 1, jos pistemäärä oli laskenut lähtötilanteesta ≥ 1 pistettä) ja RB-osapistemäärä 0.

e Limakalvojen paranemisen määritelmä oli ES-pistemäärä ≤ 1 (pois lukien verenvuotoherkkyys) sekä histologinen remissio (Geboes Index -pistemäärä $< 2,0$, jolloin peräaukonpoukamissa tai lamina propriassa ei ole neutrofiileja, eosinofiilien määrä ei ole kohonnut, peräaukonpoukamia ei ole tuhoutunut, eikä eroosiota, haavaumia tai granulaatiokudosta esiinny).

f Kliinisen vasteen määritelmä oli mMS-pistemäärän ≥ 2 pisteen ja ≥ 30 %:n lasku lähtötilanteesta ja RB-osapistemäärän ≥ 1 pisteen lasku lähtötilanteesta tai absoluuttinen RB-osapistemäärä ≤ 1 .

g $p < 0,05$.

h $p < 0,001$.

Lisäanalyysi mMS-pistemäärällä 4

Tehon tulokset potilailta, joiden mMS oli 4 (mukaan lukien ES ≥ 2 ja RB-osapistemäärä ≥ 1), olivat yhdenmukaisia ensisijaisen analyysin tulosten kanssa.

Peräsuoleen rajoittuva tauti (proktiitti)

Peräsuoleen rajoittunutta tautia sairastavia potilaita arvioitaessa suurempi osuus etrasimodihoitoa saaneista kuin lumelääkettä saaneista saavutti kliinisen remission viikolla 12 (39 % vs. 8 %).

Oireiden paraneminen varhaisessa vaiheessa

Suurempi osuus etrasimodihoitoa saaneista potilaista kuin lumelääkettä saaneista potilaista saavutti viikolla 4 oireettomuuden (28 % vs. 16 %) ja täydellisen oireettomuuden (12 % vs. 4 %), joka määriteltiin SF-osapistemääränä 0 ja RB-osapistemääränä 0.

Endoskooppinen ja histologinen arviointi

Limakalvon ulkonäön normalisoituminen endoskopiassa (endoskooppinen remissio) määriteltiin ES-pistemääränä 0. Suurempi osuus etrasimodihoitoa saaneista kuin lumelääkehoitoa saaneista saavutti endoskooppisen remission viikolla 12 (17 % vs. 8 %).

Endoskooppinen remissio ja Geboesin histologinen pistemäärä $< 2,0$ (jolloin peräsuolenpoukamissa tai lamina propria ei ole neutrofiileja eikä eosinofiilien määrä ole lisääntynyt, peräsuolenpoukamia ei ole tuhoutunut eikä eroosiota, haavaumia tai granulaatiokudosta ole esiintynyt) saavutettiin suuremmalla osalla etrasimodihoitoa saaneista potilaista kuin lumelääkettä saaneista potilaista viikolla 12 (10 % vs. 5 %).

Vatsakipu ja ulostamispakko

Etrasimodihoitoa saaneista potilaista suuremmalla osalla ei ollut vatsakipua (32 % vs. 18 %) eikä ulostamispakkoa (21 % vs. 12 %) lumelääkettä saaneisiin verrattuna viikolla 12.

Tulehduksellisen suolistosairauden kysely (inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)

Etrasimodihoitoa saaneiden potilaiden IBDQ-kokonaispistemäärä parani lähtötilanteesta enemmän kuin lumelääkehoitoa saaneiden potilaiden. IBDQ-kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 12 oli etrasimodia saaneilla 47,5 ja lumelääkettä saaneilla 30,2.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset etrasimodin käytöstä haavaisten paksusuolitulehduksen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Etrasimodin suun kautta annetun kerta-annoksen jälkeen $C_{\max}$ (enimmäispitoisuus)- ja AUC (pitoisuus/aika-kuvaajan pinta-ala) -arvot kasvoivat likimain annosriippuvaisesti tutkitulla annosalueella (0,1 mg - 5 mg). Useiden annosten jälkeen keskimääräinen $C_{\max}$ - ja AUC-arvo kasvoi hieman enemmän kuin annosriippuvaisesti annosalueella 0,7 mg - 2 mg. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin 7 päivän kuluessa 2 mg:n kerran vuorokaudessa annostelun jälkeen, jolloin keskimääräinen $C_{\max}$ oli 113 ng/ml ja AUC_{0-24} 2163 h*ng/ml. Arvioitu vakaan tilan etrasimodin kertymissuhde vaihtelee noin 2-kertaisesta 3-kertaiseksi. Etrasimodin farmakokinetiikka on samanlainen terveillä ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla tutkittavilla.

Imeytyminen

Aika ($T_{\max}$) etrasimodin enimmäispitoisuuden ($C_{\max}$) saavuttamiseen plasmassa on noin 4 tuntia (vaihteluväli 2–8 tuntia) etrasimodin välittömästi lääkeainetta vapauttavien suun kautta annosteltavien lääkemuotojen annon jälkeen. Etrasimodi imeytyy laajasti sen perusteella, että läpäisevyys on suurta ja suhteellisen vähän etrasimodia poistuu muuttumattomana ulosteiden mukana (11,2 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta).

Ruoan vaikutus

Ruoan nauttiminen voi johtaa hiukan viivästyneeseen imeytymiseen (enimmäispitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika $T_{\max}$ pitenee 2 tunnilla). Ruoka ei vaikuta etrasimodin altistusta kuvaaviin arvoihin ($C_{\max}$ ja AUC), joten etrasimodi voidaan antaa aterioista riippumatta.

Jakautuminen

Etrasimodi jakautuu elimistön kudoksiin siten, että keskimääräinen oraalinen jakautumistilavuus (V_z/F) on 66 l. Etrasimodi sitoutuu voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin (97,9 %), pääasiassa albumiiniin, ja se jakautuu pääasiassa kokoveren plasmafraktioon siten, että veren ja plasman välinen suhde on 0,7.

Biotransformaatio

Etrasimodi metaboloituu laajalti CYP2C8:n (38 %), CYP2C9:n (37 %) ja CYP3A4:n (22 %) välityksellä ja vähäisessä määrin CYP2C19:n ja CYP2J2:n välityksellä. Merkittävin plasmassa kiertävä komponentti on muuttumaton etrasimodi, ja pääasiallisia metaboliitteja ovat M3 ja M6. Etrasimodi osallistuu valtaosaan (> 90 %) S1P:n farmakologiasta. Etrasimodi metaboloituu laajalti oksidaation, dehydrogenaation ja konjugoitumisen kautta UDP-glukuronyylitransferaasien ja sulfotransferaasien vaikutuksesta.

Etrasimodi ei ole P-gp-, BCRP-, OATP1B1/3-, OAT1/3- tai OCT1/2-kuljettajaproteiinien kanta-aine. Näitä kuljettajaproteiineja estävät lääkkeet eivät todennäköisesti vaikuta etrasimodin farmakokinetiikkaan.

Eliminaatio

Suun kautta annon jälkeen ilmeinen vakaan tilan oraalinen puhdistuma (CL/F) oli noin 1 l/h. Etrasimodin eliminaation keskimääräinen efektiivinen puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) on noin 30 tuntia.

Erittyminen

Etrasimodi eliminoituu pääasiassa maksan kautta, ja 82 % radioaktiivisesta kokonaisannoksesta poistuu ulosteisiin ja 4,89 % virtsaan. Muuttumatonta etrasimodia havaittiin vain ulosteissa, mutta ei virtsassa.

Etrasimodin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

In vitro -tutkimukset osoittavat, että suositellulla annoksella 2 mg kerran vuorokaudessa etrasimodilla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta CYP:n tai solukalvojen kuljettajaproteiinien välityksellä.

Farmakokinetiikka tietyissä potilasryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, sillä C_{max} - ja AUC-arvot olivat vastaavia vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (ks. kohta 4.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien kohortissa ($eGFR \leq 29$ ml/min) oli mukana kaksi potilasta, jotka eivät saaneet hemodialyysihoitoa, ja 6 loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavaa potilasta, jotka saivat hemodialyysihoitoa ennen etrasimodiannostelua. Etrasimodiannostelun jälkeisen hemodialyysin vaikutusta ei ole tutkittu.

Maksan vajaatoiminta

Etrasimodi on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2). Etrasimodin 2 mg:n kerta-annoksen kokonais-AUC-arvot olivat 13 %, 29 % ja 57 % suurempia lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla kuin tutkittavilla, joiden maksan toiminta on normaali.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset osoittivat, että ikä ei vaikuta merkittävästi etrasimodin farmakokinetiikkaan yli 65 vuoden ikäisillä potilailla (potilaista 40 [3,7 %] oli ≥ 65 -vuotiaita). Iäkkäiden potilaiden farmakokinetiikassa ei ole merkittävää eroa nuorempiin potilaisiin verrattuna.

Paino

Vähintään 40 kg:n painoisilla potilailla painon muutokset eivät muuta 2 mg:n etrasimodiannoksesta aiheutuvaa systeemistä altistusta kliinisesti merkittävästi. Alle 40 kg painavilla potilailla altistuksen oletetaan olevan noin 1,5-kertainen (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli, rotu ja etninen tausta

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että sukupuolella, rodulla tai etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta etrasimodin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ennusti etrasimodialtistuksen olevan samankaltainen aikuisilla ja vanhemmilla nuorilla (16 vuotiaista alle 18-vuotiaisiin) haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla.

Tietoja ei ole saatavilla etrasimodin antamisesta alle 16-vuotiaille lapsille tai nuorille.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille seuraavaa poikkeusta lukuun ottamatta: vasemman kammion valtimoissa havaittiin muutoksia (keskikalvon hypertrofiaa/hyperplasiaa) 3 ja 9 kuukauden pituisissa toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa koirilla altistustasoilla, jotka olivat AUC-arvon perusteella ≥ 24 -kertaisia ihmisille suositellusta annoksesta aiheutuvaan altistukseen nähden. Tämän havainnon merkitys ihmisille on epävarma. Lisäksi altistusta ihmisen yleisimmille metaboliiteille (M3 ja M6) tutkittiin vain rotilla. Merkitys ihmisille on epävarma.

Hedelmällisyys ja lisääntymistoksisuus

Etrasimodi ei vaikuttanut uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen suurimmallakaan tutkitulla annoksella, jota käytettäessä altistumismarginaali oli uroksilla noin 467-kertainen ja naarailla 21-kertainen ihmisille suositellusta annoksesta ihmisille aiheutuvaan systeemiseen altistukseen nähden.

Etrasimodin päivittäinen anto tiineille rotille ja kaneille organogeneesin aikana johti implantaation jälkeiseen menetykseen ja vastaavasti pienempään elinkelpoisten sikiöiden määrään sekä sikiön ulkoisiin, viskeraalisiin ja/tai luuston epämuodostumiin ja poikkeamiin, vaikka emolle ei aiheutunut toksisuutta. Epämuodostumia havaittiin pienimmällä rotilla testatulla annoksella, ja emojen plasman AUC-arvo oli noin 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle annettuna ihmisille suositellulla annoksella. Altistus ilman haittavaikutuksia olevalla annoksella (2 mg/kg/vrk) kanilla oli noin 0,8 kertaa suurempi kuin ihmiselle annettuna ihmisille suositellulla annoksella 2 mg/vrk.

Kun etrasimodia annettiin päivittäin suun kautta rotille tiineyden ja laktaation aikana, ensimmäisen sukupolven F1-poikasilla havaittiin alhaisempaa poikasten keskipainoa, poikasten heikompa elinkelpoisuutta ja heikentynyttä hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä (implantaatioiden väheneminen ja lisääntynyt alkioiden menettäminen ennen implantaatiota). Altistus plasmassa (AUC) emoilla pienimmällä testatulla annoksella vastasi (1,1-kertainen) ihmisten altistusta ihmisille suositellulla annoksella. Etrasimodia havaittiin F1-poikasten plasmassa, mikä viittaa altistumiseen imettävän emon maidosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Magnesiumstearaatti (E470b)
Mannitoli (E421)
Mikrokiteinen selluloosa (E460i)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Tabletin päällyste

Briljanttisininen FCF alumiinilakka (E133)
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)
Tartratsiinalumiinilakka (E102)
Makrogoli 4000 (E1521)
Poly(vinyylialkoholi) (E1203)
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Suuritiheysinen polyeteenipurkki (HDPE), joka on suljettu polypropyleenikorkilla, johon on integroitu kuivausaine. Pakkauskoko 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Alumiininen läpipainoliуска, joka on laminoitu orientoituun polyamiinikalvoon (oPA) ja integroituun kuivausainekerrokseen (HDPE/LDPE), ja jossa on paperi/alumiini/LDPE-tausta. Pakkauskoko 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1790/001

EU/1/23/1790/002

EU/1/23/1790/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. helmikuuta 2024.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.5.2025

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.