VELSIPITY

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Velsipity 2 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 2 mg etrasimod.

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

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

Speciale populaties

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

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

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

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

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

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bradyaritmie en verlengde atrioventriculaire geleidingstijd

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Het QTc-interval ≥500 msec is.

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

Infecties

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van etrasimod en antineoplastische, immuunmodulerende of immunosuppressieve therapieën (waaronder corticosteroïdtherapieën) aan patiënten, vanwege het risico op additieve effecten op het immuunsysteem tijdens een dergelijke therapie (zie rubriek 4.5).

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

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

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

Leverschade

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

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

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

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

Verhoogde bloeddruk

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

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Macula-oedeem

S1P-receptormodulatoren, waaronder etrasimod, zijn in verband gebracht met een verhoogd risico op macula-oedeem. Macula-oedeem met of zonder visuele symptomen is gemeld bij 0,3% van de patiënten die behandeld werden met Velsipity.

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

Bij patiënten zonder de bovengenoemde risicofactoren wordt een oogheelkundige beoordeling van de fundus, waaronder de macula, aanbevolen binnen 3-4 maanden na het starten van de behandeling met etrasimod (gemelde gevallen met etrasimod kwamen binnen dit tijdsbestek voor) en als er tijdens het gebruik van etrasimod een verandering van het gezichtsvermogen is.

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

Maligniteiten

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

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

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

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

Interactie met andere geneesmiddelen, CYP2C9-polymorfisme

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

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

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

Effecten op de ademhaling

Afnames van het absolute geforceerde expiratoir volume gedurende 1 seconde (FEV_1, *forced expiratory volume*) en de geforceerde vitale capaciteit (FVC, *forced vital capacity*) werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met S1P-receptormodulatoren, waaronder etrasimod. Etrasimod dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige ademhalingsaandoening (bijv. longfibrose, astma en chronische obstructieve longziekte).

Hulpstoffen

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van remmers van CYP2C8, CYP2C9 en CYP3A4 op etrasimod

Gelijktijdige toediening van etrasimod met steady-state fluconazol (matige CYP2C9- en CYP3A4-remmer) verhoogde de blootstelling (AUC) aan etrasimod met 84%. Gelijktijdige toediening van etrasimod met een therapeutisch middel of een combinatie van middelen die matige tot sterke remmers van twee of meer van de volgende CYP-enzymen (CYP2C8, CYP2C9en CYP3A4) zijn (bijv. fluconazol, verhoogt de blootstelling aan etrasimod en wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Effect van inductoren van CYP2C8, CYP2C9 en CYP3A4 op etrasimod

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

Effect van CYP2C9-polymorfisme

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

Bètablokkers en calciumkanaalblokkers

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

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

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

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

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

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

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

Antineoplastische, immuunmodulerende of niet-corticosteroïde immunosuppressieve therapieën

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

Vaccinatie

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

Orale anticonceptiva

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

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Velsipity is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.3). Daarom moet voorafgaand aan de behandeling bij vrouwen die zwanger kunnen worden een negatief zwangerschapstestresultaat beschikbaar zijn en dient voorlichting te worden gegeven over het ernstige risico voor de foetus. Vanwege de tijd die het duurt om etrasimod uit het lichaam te verwijderen na stopzetting van de behandeling, kan het mogelijke risico voor de foetus blijven bestaan en moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met etrasimod en gedurende 14 dagen na de behandeling (zie rubriek 4.4).

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

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van etrasimod bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Klinische ervaring met een andere sfingosine-1-fosfaat-receptormodulator geeft aan dat het risico op ernstige congenitale misvormingen bij toediening tijdens de zwangerschap tweemaal hoger is dan het percentage dat wordt waargenomen in de algemene bevolking. Op basis van ervaring bij mensen zou etrasimod congenitale misvormingen kunnen veroorzaken wanneer toegediend gedurende het eerste trimester van de zwangerschap. De beperkte hoeveelheid beschikbare gegevens bij mensen voor etrasimod suggereert ook een toegenomen risico op afwijkende zwangerschapsuitkomsten.
Daarom is Velsipity gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Tabel met bijwerkingen

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

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

Tabel 1: Bijwerkingen

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

[a] Urineweginfectie omvat urineweginfectie en cystitis.
[b] Infectie van de onderste luchtwegen omvat bronchitis en pneumonie.
[c] Lymfopenie omvat lymfopenie, lymfocytentelling verlaagd en lymfocytenpercentage verlaagd.
[d] Hypercholesterolemie omvat hypercholesterolemie en bloed cholesterol verhoogd.
[e] Bradycardie omvat bradycardie en sinusbradycardie. Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder.
[f] Atrioventriculair blok omvat eerste- of tweedegraads Mobitz-type-I-blok. Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

In ELEVATE UC 52 en ELEVATE UC 12 werden op de dag van de start van de behandeling voorvallen van eerstegraads AV-blok of tweedegraads Mobitz-type-Iblok gerapporteerd als een bijwerking bij 0,6% van de patiënten die met etrasimod werden behandeld. Voorvallen van AV-blok waren meestal van voorbijgaande aard en asymptomatisch. Verlenging van het PR-interval werd vaker gerapporteerd bij ECG-monitoring (zie rubriek 5.1).

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

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

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

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

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

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

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, sfingosine-1-fosfaat (S1P)-receptormodulatoren, etrasimod, ATC-code: L04AE05

Werkingsmechanisme

Etrasimod is een sfingosine-1-fosfaatreceptormodulator (S1P) die bindt aan de S1P-receptoren 1, 4 en 5 ($S1P_{1,4,5}$) en is een gebalanceerde G-eiwit- en bèta-arrestineagonist bij $S1P_1$. Etrasimod heeft minimale activiteit op $S1P_3$ en geen activiteit op $S1P_2$. Etrasimod blokkeert gedeeltelijk en reversibel het vermogen van lymfocyten om uit lymfoïde organen te migreren, waardoor het aantal lymfocyten in perifeer bloed afneemt en daardoor het aantal geactiveerde lymfocyten in het weefsel verlaagt.

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

Farmacodynamische effecten

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

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

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

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

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

De coprimaire eindpunten waren het percentage patiënten dat klinische remissie bereikte in week 12 en week 52, waarbij klinische remissie was gedefinieerd als een subscore van defecatiefrequentie (*stool frequency* - SF) van 0 (of 1 met een afname van ≥1 punt ten opzichte van de uitgangswaarde), een RB-subscore van 0 en een ES ≤1 (met uitzondering van brosheid). De secundaire eindpunten waren het percentage patiënten dat endoscopische verbetering, symptomatische remissie, mucosale genezing, klinische respons, corticosteroïdenvrije klinische remissie en aanhoudende klinische remissie bereikte. De primaire analyse werd uitgevoerd in week 12 en week 52 bij patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte, gedefinieerd als mMS 5 tot en met 9 (zie tabel 2).

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

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

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

	Placebo N=135		**Etrasimod 2 mg N=274**		**Verschil tussen de behandelingen (95%-BI)[a]**
	n	**%**	**n**	**%**	
Eindpunten week 12					
Klinische remissie[b]	**10**	**7%**	**74**	**27%**	**20% (13%; 27%)[1]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	9/93	10%	60/194	31%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	1/42	2%	14/80	18%	
Endoscopische verbetering[c]	**19**	**14%**	**96**	**35%**	**21% (13%; 29%)[1]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	17/93	18%	76/194	39%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	2/42	5%	20/80	25%	
Symptomatische remissie[d]	**29**	**22%**	**126**	**46%**	**25% (15%; 34%)[1]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	22/93	24%	101/194	52%	

Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	7/42	17%	25/80	31%	
Mucosale genezing[e]	**6**	**4%**	**58**	**21%**	**17% (11%; 23%)[1]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	6/93	7%	47/194	24%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	0/42	0%	11/80	14%	
Klinische respons[f]	**46**	**34%**	**171**	**62%**	**28% (19%; 38%)[1]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	35/93	38%	132/194	68%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	11/42	26%	39/80	49%	
Eindpunten week 52					
Klinische remissie[b]	**9**	**7%**	**88**	**32%**	**25% (18%; 32%)[1]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	7/93	8%	71/194	37%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	2/42	5%	17/80	21%	
Endoscopische verbetering[c]	**14**	**10%**	**102**	**37%**	**27% (19%; 34%)[1]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	12/93	13%	78/194	40%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	2/42	5%	24/80	30%	
Symptomatische remissie[d]	**25**	**19%**	**119**	**43%**	**25% (16%; 34%)[1]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	19/93	20%	97/194	50%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	6/42	14%	22/80	28%	
Mucosale genezing[e]	**11**	**8%**	**73**	**27%**	**18% (11%; 25%)[1]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	10/93	11%	55/194	28%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	1/42	2%	18/80	23%	
Klinische respons[f]	**31**	**23%**	**132**	**48%**	**25% (16%; 34%)[1]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	25/93	27%	103/194	53%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	6/42	14%	29/80	36%	
Aanhoudende klinische remissie[g]	**3**	**2%**	**49**	**18%**	**16% (11%; 21%)[l]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	2/93	2%	41/194	21%	

Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	1/42	2%	8/80	10%	
Corticosteroïdenvrije klinische remissie[h]	**9**	**7%**	**88**	**32%**	**25% (18%; 32%)[1]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	7/93	8%	71/194	37%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	2/42	5%	17/80	21%	
Corticosteroïdenvrije klinische remissie bij patiënten behandeld met corticosteroïden bij aanvang van het onderzoek[i]	3/40	8%	27/87	31%	**23% (10%; 36%)[1]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	2/26	8%	22/59	37%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	1/14	7%	5/28	18%	
Corticosteroïdenvrije symptomatische remissie[j]	25	19%	119	43%	**25% (16%; 34%)[1]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	19/93	20%	97/194	50%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	6/42	14%	22/80	28%	
Corticosteroïdenvrije endoscopische verbetering[k]	14	10%	101	37%	**26% (19%; 34%)[1]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	12/93	13%	78/194	40%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	2/42	5%	23/80	29%	

[a] Verschil tussen de behandelingen (gecorrigeerd voor stratificatiefactoren van eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers, corticosteroïdengebruik bij aanvang van het onderzoek, en mMS-groep bij aanvang van het onderzoek).
[b] Klinische remissie was gedefinieerd als een SF-subscore van 0 (of 1 met een afname van ≥1 punt ten opzichte van de uitgangswaarde), een RB-subscore van 0 en een ES ≤1 (met uitzondering van brosheid).
[c] Endoscopische verbetering was gedefinieerd als ES ≤1 (met uitzondering van brosheid).
[d] Symptomatische remissie was gedefinieerd als een SF-subscore van 0 (of 1 met een afname van ≥1 punt ten opzichte van de uitgangswaarde) en een RB-subscore van 0.
[e] Mucosale genezing was gedefinieerd als ES ≤1 (met uitzondering van brosheid) met histologische remissie (Geboes-indexscore <2,0, hetgeen wijst op geen neutrofielen in de epitheliale crypten of lamina propria, geen toename van eosinofielen en geen vernietiging van crypten, geen erosies, ulceraties of granulatieweefsel).
[f] Klinische respons was gedefinieerd als een afname van ≥2 punten en ≥30% ten opzichte van de uitgangswaarde in mMS, en een afname van ≥1 punt ten opzichte van de uitgangswaarde in de RB-subscore of een absolute RB-subscore van ≤1.
[g] Aanhoudende klinische remissie was gedefinieerd als een klinische remissie in zowel week 12 als week 52.
[h] Corticosteroïdenvrije klinische remissie was gedefinieerd als klinische remissie in week 52 zonder corticosteroïden te krijgen gedurende ten minste 12 weken onmiddellijk vóór week 52.
[i] Corticosteroïdenvrije klinische remissie bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek werden behandeld met corticosteroïden, was gedefinieerd als klinische remissie in week 52 zonder corticosteroïden te krijgen gedurende ten minste 12 weken onmiddellijk vóór week 52 bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek met corticosteroïden werden behandeld.
[j] Corticosteroïdenvrije symptomatische remissie was gedefinieerd als een SF-subscore van 0 (of 1 met een afname van ≥1 punt ten opzichte van de uitgangswaarde) en een RB-subscore van 0 gedurende ten minste 12 weken onmiddellijk vóór week 52.
[k] Corticosteroïdenvrije endoscopische verbetering was gedefinieerd als ES ≤1 (met uitzondering van brosheid) gedurende ten minste 12 weken onmiddellijk vóór week 52.
[l] p<0,001.

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

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

Vroeg optreden van symptomatische verbetering
In week 2 (eerste onderzoeksbezoek) was het percentage patiënten dat met etrasimod werd behandeld en symptomatische remissie bereikte, hoger dan in de placebogroep (16% versus 11%). In week 4 bereikte een groter deel van de patiënten behandeld met etrasimod dan behandeld met

placebo (11 versus 4%) volledige symptomatische remissie, gedefinieerd als een SF-subscore van 0 en RB-score van 0.

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

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

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

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

ELEVATE UC 12

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

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

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

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

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

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

Eindpunten	Placebo N=112		Etrasimod 2 mg N=222		Verschil tussen de behandelingen (95%-BI)[a]
	n	%	n	%	
Klinische remissie[b]	**17**	**15%**	**55**	**25%**	**10% (1%; 18%)[g]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	12/74	16%	41/148	28%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	5/38	13%	14/74	19%	
Endoscopische verbetering[c]	**21**	**19%**	**68**	**31%**	**12% (3%; 21%)[g]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	14/74	19%	51/148	35%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	7/38	18%	17/74	23%	
Symptomatische remissie[d]	**33**	**30%**	**104**	**47%**	**17% (7%; 28%)[g]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	23/74	31%	73/148	49%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	10/38	26%	31/74	42%	
Mucosale genezing[e]	**10**	**9%**	**36**	**16%**	**7% (1%; 14%)[g]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	8/74	11%	28/148	19%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	2/38	5%	8/74	11%	
Klinische respons[f]	**46**	**41%**	**138**	**62%**	**21% (10%; 32%)[h]**
Geen eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	32/74	43%	97/148	66%	
Eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers	14/38	37%	41/74	55%	

[a] Verschil tussen de behandelingen (gecorrigeerd voor stratificatiefactoren van eerdere blootstelling aan biologicals/JAK-remmers, corticosteroïdengebruik bij aanvang van het onderzoek, en mMS-groep bij aanvang van het onderzoek).
[b] Klinische remissie was gedefinieerd als een SF-subscore van 0 (of 1 met een afname van ≥1 punt ten opzichte van de uitgangswaarde), een RB-subscore van 0 en een ES ≤1 (met uitzondering van brosheid).
[c] Endoscopische verbetering was gedefinieerd als ES ≤1 (met uitzondering van brosheid).
[d] Symptomatische remissie was gedefinieerd als een SF-subscore van 0 (of 1 met een afname van ≥1 punt ten opzichte van de uitgangswaarde) en een RB-subscore van 0.
[e] Mucosale genezing was gedefinieerd als ES ≤1 (met uitzondering van brosheid) met histologische remissie (Geboes-indexscore <2,0, hetgeen wijst op geen neutrofielen in de epitheliale crypten of lamina propria, geen toename van eosinofielen, en geen vernietiging van crypten, geen erosies, ulceraties of granulatieweefsel).
[f] Klinische respons was gedefinieerd als een afname van ≥2 punten en ≥30% ten opzichte van de uitgangswaarde in mMS, en een afname van ≥1 punt ten opzichte van de uitgangswaarde in de RB-subscore of een absolute RB-subscore van ≤1.
[g] p<0,05.
[h] p<0,001.

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

Etrasimod wordt uitgebreid gemetaboliseerd via CYP2C8 (38%), CYP2C9 (37%) en CYP3A4 (22%), met geringe bijdragen via CYP2C19 en CYP2J2. De belangrijkste circulerende componenten in plasma is onveranderd etrasimod en de belangrijkste metabolieten M3 en M6. Etrasimod draagt het grootste deel bij aan de S1P-farmacologie (>90%). Etrasimod wordt uitgebreid gemetaboliseerd door oxidatie, dehydrogenatie en conjugatie door UGT's en sulfotransferasen.

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

Eliminatie

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

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

Effect van etrasimod op andere geneesmiddelen

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

Farmacokinetiek in specifieke patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Vruchtbaarheid en reproductietoxiciteit

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

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

Tabletomhulling

Briljantblauw FCF aluminiumlak (E133)
Indigokarmijn aluminiumlak (E102)
Tartrazine aluminiumlak (E102)
Macrogol 4000 (E1521)
Poly (vinylalcohol) (E1203)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 februari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu/.
25H21