

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REZUROCK 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа белумосудил мезилат, еквивалентен на 200 mg белумосудил (belumosudil).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бледожълта до жълта таблетка с овална форма, с надпис "KDM" от едната страна и "200" от другата страна, с размери 7,4 x 14,8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

REZUROCK е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти (12 години и по-големи с телесно тегло поне 40 kg) с хронична реакция на присадката срещу приемателя (chronic graft-versus-host disease, cGVHD), когато другите възможности за лечение предоставят ограничена клинична полза, са неподходящи или са изчерпани.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекари с опит в лечението на cGVHD.

Дозировка

Препоръчителната доза е 200 mg, приемана перорално веднъж дневно с храна.

Лечението се препоръчва до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

Преди започване на терапията трябва да се направи пълна кръвна картина и чернодробни функционални изследвания (вж. точка 4.4). Започването на лечение с белумосудил при пациенти с тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$ или абсолютен брой неутрофили $< 1,5 \times 10^9/l$ трябва да се основава на внимателно проследяване на лабораторните стойности и клинична оценка.

Промени в дозата поради нежелани реакции

Чернодробните функционални изследвания трябва да се провеждат поне веднъж месечно по време на лечението (вж. точка 4.4).

Препоръчителните промени в дозата в случай на нежелани реакции са представени в Таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителни промени в дозата в случай на нежелани реакции

Нежелана реакция	Степен на тежест*	Промяна в дозата
Хепатотоксичност	Степен 3 ALT или AST (> 5 до 20 × ГГН) или Степен 2 билирубин (> 1,5 до 3 × ГГН)	Прекъснете лечението до възстановяване до ≤ Степен 1, след което възобновете препоръчителната доза белумосудил и наблюдавайте лабораторните изследвания за токсичност.
	Степен 4 ALT или AST (> 20 × ГГН) или Степен ≥3 билирубин (> 3 × ГГН)	Трайно прекратете лечението.
Други нежелани реакции (вж. точка 4.8)	Степен 3	Прекъснете лечението до възстановяване до ≤ Степен 1, след което възобновете препоръчителната доза белумосудил и наблюдавайте за токсичност.
	Степен 4	Трайно прекратете лечението.

ALT = аланин аминотрансфераза; AST = аспартат аминотрансфераза; ГГН = горна граница на нормата

*Степен 1 е лека, Степен 2 е умерена, Степен 3 е тежка, Степен 4 е животозастрашаваща. Степента на токсичност е в съответствие с Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт, версия 4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03, NCI-CTCAE v4.03)

Промяна в дозата поради лекарствени взаимодействия

Силните индуктори на CYP3A4 и инхибитори на протонната помпа намаляват експозицията на белумосудил (вж. точка 4.5).

Силни индуктори на CYP3A

Препоръчителната доза е 200 mg два пъти дневно с храна, когато се прилага едновременно със силни индуктори на CYP3A.

Инхибитори на протонната помпа

Препоръчителната доза е 200 mg два пъти дневно с храна, когато се прилага едновременно с инхибитори на протонната помпа.

Забавена или пропусната доза

В случай на забавена или пропусната доза:

Доза трябва да се приеме възможно най-скоро в същия ден, ако:

- е пропусната доза от 200 mg преди по-малко или равно на 12 часа при еднократен дневен прием ИЛИ
- е пропусната доза от 200 mg преди по-малко или равно на 6 часа при прием два пъти дневно (вж. точка 4.5)

За следващата доза трябва да се възобнови обичайната схема.

Не трябва да се приема доза, ако:

- е пропусната доза преди повече от 12 часа при еднократен дневен прием ИЛИ
- е пропусната доза преди повече от 6 часа при прием два пъти дневно (вж. точка 4.5)

За следващата доза трябва да се възобнови обичайната схема.

Ако пациент повърне след прием на доза, следващата доза трябва да се приеме в обичайното време.

В случай на пропусната доза, пациентът трябва да бъде инструктиран да не приема допълнителни дози, за да компенсира пропуснатата доза.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Употребата при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) без чернодробна GVHD е противопоказана (вж. точка 4.3). Не се препоръчва употребата при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B) без чернодробна GVHD (вж. точка 5.2).

Не се препоръчва корекция на дозата при прилагане на белумосудил при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A) (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min).

Няма налични данни за пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) или за пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на диализа (вж. точка 5.2). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани по отношение на безопасността и ефикасността по време на лечение с белумосудил.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се препоръчва допълнително коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точки 5.1 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на REZUROCK при педиатрични пациенти на възраст под 12 години и с телесно тегло по-малко от 40 kg не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели с вода приблизително по едно и също време всеки ден с храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6)

Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) без чернодробна GVHD (вж. точка 5.2)

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Жени с детероден потенциал

При жени с детероден потенциал трябва да се проведе тест за бременност преди започване на лечение с белумосудил и трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечение с белумосудил и поне една седмица след последната доза белумосудил.

В случай че по време на лечението с белумосудил настъпи бременност, трябва да се извърши индивидуална оценка на съотношението риск/полза с внимателно консултиране относно потенциалните рискове за фетуса (вж. точка 4.6). Пациентката трябва да бъде информирана за потенциалната опасност за фетуса.

Пациенти от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал

Докато приемат белумосудил, пациентите от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че техните партньорки трябва да избягват забременяване и за потенциалните рискове за фетуса.

Пациентите от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечение с белумосудил и една седмица след последната доза белумосудил (вж. точка 4.6).

Кърмене

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение и поне една седмица след последната доза белумосудил (вж. точка 4.6).

Фертилитет

Въз основа на тестикуларните находки и ефектите върху сперматозоидите, наблюдавани при проучвания върху животни при плъхове и кучета, белумосудил може да увреди мъжкия фертилитет (вж. точка 4.6).

Хепатотоксичност

В клинични проучвания с белумосудил се наблюдават повишения на чернодробните функционални показатели и те обикновено настъпват в началото на лечението, като след това честотата им намалява (вж. точка 4.8). Чернодробните функционални показатели трябва да се изследват преди започване на лечението и да се проследяват поне веднъж месечно по време на лечението, а дозата трябва да се коригира при токсичност Степен ≥ 2 (вж. точка 4.2).

Субстрати на CYP3A4 и P-gp

Белумосудил е инхибитор както на CYP3A4, така и на P-gp. Едновременното приложение на белумосудил с лекарствени продукти, които са субстрати както на CYP3A4, така и на P-gp (напр. такролимус, сиролимус), може да доведе до повишаване на техните концентрации (вж. точка 4.5). В резултат на това може да се наложи коригиране на дозата в съответствие със съответната продуктова информация. Препоръчва се внимателно терапевтично лекарствено мониториране, до постигане на стационарно състояние.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на CYP3A индуктори върху белумосудил

Едновременното приложение на многократни дози рифампицин (силен индуктор на CYP3A4) понижава C_{max} на белумосудил с 59% и AUC с 72%. Едновременното приложение на силни индуктори на CYP3A4 (напр. карбамазепин, фенитоин, рифампин [рифампицин], жълт кантарион [*Hypericum perforatum*]) с белумосудил може да понижи експозицията на белумосудил, което може да намали ефикасността. Не се препоръчва едновременно

приложение със силни индуктори на CYP3A4. Въпреки това, ако е необходимо едновременно приложение, дозата на белумосудил трябва да се повиши до 200 mg два пъти дневно. Препоръчва се приемът на белумосудил в доза от 200 mg веднъж дневно да се възобнови в рамките на 1 ден след последното приложение на силен индуктор на CYP3A.

Едновременното приложение на умерени индуктори на CYP3A4, напр. ефавиренц, се очаква да има намален ефект върху белумосудил в сравнение със силни индуктори на CYP3A4. Едновременното приложение на умерени индуктори на CYP3A4 с белумосудил може да понижи експозицията на белумосудил. Не се препоръчва корекция на дозата.

Ефект на инхибиторите на протонната помпа върху белумосудил

Едновременното приложение на многократни дози рабепразол понижава C_{max} на белумосудил с 87% и AUC с 80%. Едновременното приложение на многократни дози омепразол понижава C_{max} на белумосудил с 68% и AUC с 47%. Едновременното приложение на инхибитори на протонната помпа с белумосудил може да понижи експозицията на белумосудил, което може да намали ефикасността. Поради това дозата на белумосудил трябва да се увеличи до 200 mg два пъти дневно.

Ефект на други средства, намаляващи стомашната киселинност, върху белумосудил

Едновременното приложение на белумосудил с лекарства, намаляващи стомашната киселинност (напр. H2 антагонисти и антиациди), различни от инхибитори на протонната помпа, може да понижи експозицията на белумосудил. Не се препоръчва корекция на дозата. Препоръчва се белумосудил да се приема 2 часа преди или 12 часа след приема на средство за намаляване на стомашната киселинност.

Ефект на белумосудил върху други лекарствени продукти

Белумосудил е инхибитор на OATP1B1 и BCRP. Едновременното приложение на белумосудил (200 mg веднъж дневно) увеличава AUC и C_{max} на розувастатин (субстрат на OATP1B1 и BCRP) съответно 4,4 пъти и 3,6 пъти. Не се препоръчва едновременно приложение на белумосудил със субстрати на OATP1B1 и BCRP, чиито промени в концентрацията могат да доведат до сериозна токсичност. Ако едновременното приложение не може да се избегне, дозата(ите) на субстрата на OATP1B1 и BCRP трябва да се намали(ят) в съответствие със съответната продуктова информация.

Белумосудил е инхибитор на P-gp. Едновременното приложение на белумосудил (200 mg веднъж дневно) увеличава AUC и C_{max} на дабигатран (субстрат на P-gp) съответно 2,1 пъти и 2,4 пъти. Не се препоръчва едновременното приложение на белумосудил със субстрати на P-gp, за които малки промени в концентрацията, могат да доведат до сериозна токсичност. Ако едновременното приложение не може да се избегне, дозата(ите) на P-gp субстрата трябва да се намали(ят) в съответствие със съответната продуктова информация.

Белумосудил е инхибитор на UGT1A1. Едновременното приложение на белумосудил (200 mg веднъж дневно) с ралтегравир (субстрат на UGT1A1) намалява експозицията на ралтегравир глюкуронид с 40%. Не се препоръчва едновременното приложение на белумосудил с чувствителни субстрати на UGT1A1, за които малки промени в концентрацията, могат да доведат до сериозна токсичност. Ако едновременното приложение не може да се избегне, дозата(ите) на субстрата на UGT1A1 трябва да се намали(ят) в съответствие със съответната продуктова информация.

Субстрати на CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4

In vitro проучванията показват, че белумосудил е обратим и време-зависим инхибитор на CYP1A2 и CYP3A4/5 и време-зависим инхибитор на CYP2C19.

Клиничното инхибиране на тези СУР ензими в присъствието на белумосудил не може да се изключи при препоръчителната доза от 200 mg веднъж дневно. Не се препоръчва едновременно приложение на белумосудил с чувствителни субстрати на тези ензими, при които малки промени в концентрацията могат да доведат до сериозна токсичност. Ако едновременното приложение не може да се избегне, дозата(ите) на субстрата трябва да се намали(ят) в съответствие със съответната продуктова информация.

Такролимус и сиролимус

Белумосудил е инхибитор както на СУР3А4, така и на Р-гр. Едновременното приложение на белумосудил с лекарствени продукти, които са субстрати както на СУР3А4, така и на Р-гр (напр. такролимус, сиролимус), може да доведе до значително повишаване на техните концентрации. Препоръчва се внимателно терапевтично лекарствено мониториране до постигане на стационарно състояние (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечение с белумосудил и поне една седмица след последната доза белумосудил (вж. точки 4.4 и 5.3).

Пациенти от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечение с белумосудил и една седмица след последната доза белумосудил (вж. точка 4.4).

Бременност

Няма данни от употребата на белумосудил при бременни жени.

Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). REZUROCK е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). REZUROCK не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват високоефективна контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали белумосудил/метаболити на белумосудил се секретират в млякото на животни или човешката кърма. Не може да се изключи риск за кърмачето. Кърменето е противопоказано (вж. точка 4.3) по време на лечение с REZUROCK и поне една седмица след последната доза (вж. точка 4.4).

Фертилитет

Няма налични данни при хора, за да се определят потенциалните ефекти на белумосудил върху фертилитета при жени и мъже.

Проучванията за токсичност при многократно прилагане на белумосудил при плъхове показват нежелани ефекти на обща токсичност, проявяваща се в ниско телесно тегло, което може да доведе до нарушаване на женския фертилитет (вж. точка 5.3).

Въз основа на находките в тестисите и ефектите върху сперматозоидите, наблюдавани в проучвания при животни, белумосудил може да наруши мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

REZUROCK повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Може да причини умора или замаяност (вж. точка 4.8). Ако пациентите получат подобни симптоми, не се препоръчва шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са умора (20,2%), диария (12,8%), гадене (11,7%), главоболие (10,6%), повръщане (8,5%) и повишена аспартат аминотрансфераза (AST) (7,4%), повишена аланин аминотрансфераза (ALT) (5,3%) и повишена гама-глутамилтрансфераза (GGT) (4,3%).

Най-честите нежелани реакции от Степен 3 или 4 са пневмония, хипоксия и диария (по 2,1% всяка).

Сериозни нежелани реакции са пневмония (2,1%) и целулит, инфекция на дебелото черво, периорбитален целулит, стафилококова бактериемия, инфекция на горните дихателни пътища, хипоксия, белодробна емболия, диария, гадене, дисплазия на езика, повръщане и синдром на полиорганна дисфункция (по 1,1% всяка).

Най-честата нежелана реакция, довела до прекратяване на лечението, е гадене (2,1%).

Нежелани реакции, довели до прекъсване на приема, са наблюдавани при 14,9% от пациентите и са гадене (2,1%) и гастроентерит, инфекция на дебелото черво, периорбитален целулит, пневмония, повишена ALT, повишена креатин фосфокиназа в кръвта, повишена ГГТ, повишен прокалцитонин, диария, повръщане, умора, белодробна емболия, неутропения, артралгия, периферна невропатия и булозен дерматит (по 1,1% всяка).

Данните за дългосрочна безопасност след 12 месеца показват, че 13,8% от пациентите в групата на 200 mg веднъж дневно, имат поне една свързана с лечението нежелана реакция. Най-често наблюдаваните свързани нежелани реакции са диария (4,3%), инфекции на горните дихателни пътища (2,1%), гадене (2,1%) и намаляване на теглото (2,1%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 2 представя честотата на нежеланите реакции, съобщени във всички отворени клинични проучвания с белумосудил 200 mg веднъж дневно при 94 пациенти. Средната продължителност на лечението е 9,18 месеца (диапазон от 0,46 до 83,75 месеца).

Честотата им се определя съгласно следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всеки системо-органен клас, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Таблица 2: Нежелани реакции

Нежелани реакции	Всички степени на тежест, категория на честота	Всички степени (%)	Степен 3-4 (%)
Инфекции и инфестации			
Инфекция на горните дихателни пътища	Чести	4 (4,3)	0
Пневмония	Чести	2 (2,1)	2 (2,1)
Целулит	Чести	2 (2,1)	1 (1,1)

Гастроентерит	Чести	1 (1,1)	0
Инфекция на дебелото черво	Чести	1 (1,1)	0
Назофарингит	Чести	1 (1,1)	0
Периорбитален целулит	Чести	1 (1,1)	0
Синузит	Чести	1 (1,1)	1 (1,1)
Стафилококова бактериемия	Чести	1 (1,1)	0
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Анемия	Чести	3 (3,2)	0
Неутропения	Чести	1 (1,1)	1 (1,1)
Нарушения на ендокринната система			
Хипотиреоидизъм	Чести	2 (2,1)	0
Нарушения на метаболизма и храненето			
Намален апетит	Чести	6 (6,4)	1 (1,1)
Хипергликемия	Чести	4 (4,3)	0
Хипофосфатемия	Чести	2 (2,1)	0
Хиперлипидемия	Чести	2 (2,1)	0
Нарушения на нервната система			
Главоболие	Много чести	10 (10,6)	0
Периферна невропатия	Чести	4 (4,3)	0
Замаяност	Чести	2 (2,1)	0
Парестезия	Чести	2 (2,1)	0
Мигрена	Чести	1 (1,1)	0
Съдови нарушения			
Хипертония	Чести	2 (2,1)	1 (1,1)
Хипотония	Чести	1 (1,1)	1 (1,1)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Диспнея	Чести	6 (6,4)	1 (1,1)
Кашлица	Чести	2 (2,1)	0
Хипоксия	Чести	2 (2,1)	2 (2,1)
Белодробна емболия	Чести	2 (2,1)	1 (1,1)
Стомашно-чревни нарушения			
Гадене	Много чести	11 (11,7)	1 (1,1)
Диария	Много чести	12 (12,8)	2 (2,1)
Повръщане	Чести	8 (8,5)	1 (1,1)
Констипация	Чести	5 (5,3)	1 (1,1)
Коремна болка	Чести	2 (2,1)	0
Подуване на корема	Чести	2 (2,1)	0
Коремна дискомфорт	Чести	2 (2,1)	0
Дисплазия на езика	Чести	1 (1,1)	0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Пруритус	Чести	1 (1,1)	0
Обрив	Чести	1 (1,1)	0
Булозен дерматит	Чести	1 (1,1)	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Болка в гърба	Чести	3 (3,2)	0
Мускулни спазми	Чести	2 (2,1)	0

Артралгия	Чести	2 (2,1)	0
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Умора	Много чести	19 (20,2)	1 (1,1)
Периферен оток	Чести	3 (3,2)	0
Пирексия	Чести	2 (2,1)	0
Общо неразположение	Чести	1 (1,1)	0
Локализиран оток	Чести	1 (1,1)	0
Синдром на мултиорганна дисфункция	Чести	1 (1,1)	1 (1,1)
Подуване	Чести	1 (1,1)	0
Изследвания			
Повишена аспартат аминотрансфераза	Чести	7 (7,4)	1 (1,1)
Повишена аланин аминотрансфераза	Чести	5 (5,3)	1 (1,1)
Повишена гама-глутамилтрансфераза	Чести	4 (4,3)	1 (1,1)
Намалено тегло	Чести	3 (3,2)	0
Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Чести	3 (3,2)	0
Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	Чести	3 (3,2)	1 (1,1)
Намален брой на тромбоцитите	Чести	2 (2,1)	0
Повишен креатинин в кръвта	Чести	2 (2,1)	0
Намален брой лимфоцити	Чести	2 (2,1)	0
Намален брой на белите кръвни клетки	Чести	2 (2,1)	1 (1,1)
Повишен конюгиран билирубин	Чести	1 (1,1)	0
Повишаване на прокалцитонина	Чести	1 (1,1)	0

Описание на избрани нежелани реакции

Повишени чернодробни ензими

AST, ALT и GGT се повишават през първия месец от лечението с белумосудил, като честотата намалява след това. За препоръчителни промени в дозата след повишаване на чернодробните ензими, вижте точка 4.2. За препоръчително мониториране на чернодробните ензими, вижте точка 4.4.

Хематологични реакции

Анемия (всички степени на тежест) се наблюдава при 12,5% от пациентите, а анемия степен ≥ 3 се наблюдава при 4,2% от пациентите. В сборния анализ не се наблюдават консистентни разлики във времето до първата поява на анемия между дозовите групи. Най-високата честота на анемията се наблюдава между 3 и < 6 месеца. Единичният случай на тежка неутропения е настъпил на ден 253, т.е. приблизително 8 месеца след започване на лечението с белумосудил. Вижте промени в дозата в случай на нежелани реакции, точка 4.2.

Бъбречно увреждане

Не са наблюдавани разлики в честотата на нежеланите реакции при пациенти с лека и умерена cGVHD, когато са оценявани въз основа на нормална бъбречна функция, лека и умерена степен на бъбречно увреждане. При пациенти с тежка cGVHD се наблюдава по-висока честота на нежелани реакции при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане в сравнение с лека степен на увреждане и нормална бъбречна функция.

Педиатрична популация

Има ограничен опит при юноши. Общо трима пациенти в юношеска възраст (2 в групата на 200 mg веднъж дневно и 1 в групата на 200 mg два пъти дневно) получават белумосудил в проучването KD025-213. В постмаркетингови условия и при състрадателна употреба

112 юноши са получили лечение с белумосудил и са съобщили информация за безопасност. Най-често съобщаваните нежелани реакции са гадене (4,6%) и главоболие (2,8%). Профилът на безопасност на белумосудил при педиатрични пациенти (на възраст ≥ 12 години) с cGVHD е в съответствие по вид, естество и тежест с известния профил на безопасност при възрастни пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма известен антидот при предозиране на белумосудил. Единични дози до 1 000 mg са прилагани с приемлива поносимост при здрави доброволци. В случай на предозиране, пациентът трябва да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно трябва да се предприемат всички подходящи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори, АТС код: L04AA48

Механизъм на действие

Белумосудил е селективен инхибитор на Rho-асоциираната, съдържаща спираловидна структура протеин киназа-2 (ROCK2), която медира клетъчните сигнални пътища, свързани с имунния отговор и процесите на фиброза.

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна електрофизиология

При 2,2 пъти максималната експозиция при одобрената препоръчителна доза белумосудил не удължава QT интервала в клинично значима степен.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучване KD025-213

Проучване KD025-213 е отворено, многоцентрично проучване фаза 2 на белумосудил за лечение на пациенти с cGVHD. Intent to treat (ITT) популацията възрастни включва 156 пациенти. Пациенти на възраст 12 или повече години отговарят на условията на проучването, ако са получили 2 до 5 предходни линии системна терапия и се нуждаят от допълнителна терапия. Подходящите пациенти са получавали установена доза кортикостероиди в продължение на две седмици преди включване в проучването. Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават белумосудил перорално в доза 200 mg веднъж дневно или 200 mg два пъти дневно. Пациентите са изключени от проучването при брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^9/l$; абсолютен брой на неутрофилите $< 1,5 \times 10^9/l$; AST или ALT $> 3 \times$ ГГН; общ билирубин $> 1,5 \times$ ГГН; QTc(F) > 480 ms; eGFR < 30 ml/min/1,73 m²; или ФЕО₁ $\leq 39\%$.

Белумосудил е добавен към продължаващата употреба на стандартни cGVHD терапии като кортикостероиди, инхибитори на калциневрин (CNIs, циклоспорин или такролимус), сиролимус, ECP (екстракорпорална фотофереза) и/или локални или инхалаторни терапии

съгласно институционалните указания, ако при включване в проучването е налице установена доза/схема. Преходно повишаване на дозата на кортикостероидите (до 1 mg/kg/ден еквивалент на преднизон) за период до 6 седмици е разрешено при обостряне на cGVHD. Повишена доза кортикостероиди за > 6 седмици или повече от 2 епизода на обостряне на cGVHD през първите 6 месеца от лечението с белумосудил се считат за неуспех на лечението, както и започването на нова системна терапия за cGVHD.

При възрастните пациенти, включени в групата на 200 mg веднъж дневно (N=78), медианата на възрастта е 53 години (диапазон от 21 до 77 години), 63% са мъже и 85% са от бялата раса. По-голямата част (73%) от пациентите имат тежка cGVHD, като 81% от пациентите са рефрактерни на последната си системна терапия преди включване в проучването. Засегнатите органи на изходно ниво са кожа (82%), стави/фасция (77%), очи (73%), бял дроб (35%), уста (53%), хранопровод (30%), горен стомашно-чревен тракт (gastrointestinal tract, GI) (18%), долен GI (9%) и черен дроб (13%). Петдесет и един процента от пациентите имат четири или повече засегнати органа. Най-често използваните системни съпътстващи лечения, получавани от пациентите на ден 1 от цикъл 1 в проучването KD025-213, са кортикостероиди, CNI (инхибитори на калциневрин) (такролимус или циклоспорин), сиролимус, MMF (микофенолат мофетил) и ECP. Медианата на броя предходни линии на системна терапия за cGVHD е 3,0. В проучването са включени и 2 юноши на възраст 12 и 13 години, в групата на 200 mg веднъж дневно.

Първичната крайна точка за ефикасност честота на общ отговор (overall response rate, ORR), е определена като делът на участниците, които са постигнали или пълнен отговор (complete response, CR [отзвучаване на всички прояви във всеки орган или място]), или частичен отговор (partial response, PR [подобрене в поне един орган или място, без прогресия в който и да е друг орган или място]) при всяка оценка на отговора след изходното ниво, съгласно Проекта за консенсусно разработване на NIH от 2014 г. относно критериите за клинични изпитвания при cGVHD (2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD). Вторичните крайни точки включват продължителност на отговора и време до отговор. Отговори, включително пълни отговори, са постигнати във всички засегнати органи (кожа, очи, уста, хранопровод, горен стомашно-чревен тракт, долен стомашно-чревен тракт, черен дроб, бели дробове и стави/фасция). Резултатите за ORR и ключовите вторични крайни точки са представени в Таблица 3.

Таблица 3: Честота на най-добър общ отговор и други резултати за ефикасност, ИТТ популация възрастни

Променлива	Белумосудил 200 mg веднъж дневно (N = 78)
Честота на общ отговор (ORR) (%)	73,1
95% CI на ORR (%)	61,8; 82,5
Пълнен отговор (%)	5,1
Частичен отговор (%)	67,9
ORR на 6 месеца (%)	43,6
95% CI на ORR на 6 месеца	32,4; 55,3
# К-М продължителност на отговора (първичен), медиана, седмици (95% CI)	23,9 (11,43; 50,43)
Време до отговор, медиана, седмици (обхват)	4,43 (3,7; 80,1)

Съкращения: CI = доверителен интервал; ORR = честота на общ отговор; К-М = Kaplan-Meier; NR = не е достигнато; ИТТ = intent to treat

Забележка: Дата на заключване на данните: 02 септември 2022 г.

Забележка: Двустранният, точен CI на ORR е изчислен с помощта на метода на Clopper Pearson.

Забележка: За продължителността на отговора и времето до отговор е използвана популацията респондери. Процентите са изчислени въз основа на броя на ИТТ популацията.

Продължителността на отговора (първичен) се определя като времето от първия отговор до влошаването от най-добрия отговор (напр. CR до PR, или PR-LR), започването на ново системно лечение или смърт.

ORR - дефинирана като процент от участниците, постигнали пълен отговор (CR) или частичен отговор (PR) по което и да е време при липса на ново системно лечение за cGVHD съгласно Проекта за консенсусно разработване на NIH от 2014 г. относно критериите за клинични изпитвания при cGVHD и както е оценено от изследователите.

Педиатрична популация

Общо 3 пациенти в юношеска възраст са лекувани с белумосудил 200 mg веднъж дневно в интервенционалните клинични проучвания и при тези пациенти са наблюдавани отговори на белумосудил. Безопасността и ефикасността на белумосудил при юноши на възраст от 12 до 18 години са подкрепени от данни от проучване KD025-213.

В проучване KD025-213 двама пациенти в юношеска възраст са лекувани с белумосудил 200 mg веднъж дневно. Един от тях е постигнал PR. Респондерът е показал време до отговор (TTR) 53 дни и продължителност на отговора (DOR) 820 дни.

Въз основа на прогнозите на фармакокинетичен (ФК) модел се очаква ефикасността и безопасността да бъдат сходни при юноши и възрастни пациенти.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с белумосудил в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на хронична реакция на присадката срещу приемателя (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Средното T_{max} на белумосудил в проучванията е приблизително 3 часа. След единична перорална доза белумосудил от 200 mg средната абсолютна бионаличност (% коефициент на вариация) е 64% (17%).

Ефекти на храната

При здрави участници прилагането на единична доза от 200 mg белумосудил с богата на мазнини и висококалорична храна (800 до 1 000 килокалории с приблизително 50% от общото калорично съдържание на храната от мазнини) увеличава C_{max} на белумосудил до 2,25 пъти в сравнение с прием на гладно и AUC до 2 пъти в сравнение с прием на гладно. Медианата на T_{max} е удължена с 0,5 часа.

Въз основа на популационно ФК моделиране средната AUC (% коефициент на вариация) в стационарно състояние при пациенти с cGVHD, получаващи 200 mg веднъж дневно, прилагани с храна, е 18 800 (33%) h•ng/ml; средната C_{max} в стационарно състояние е 2 230 (31%) ng/ml. При приложение веднъж дневно, стационарни концентрации на белумосудил се достигат с коефициент на кумулиране 1,2.

Разпределение

Въз основа на популационно ФК моделиране, фармакокинетиката е описана чрез двукомпартиментен модел със среден полуживот на разпределение 1,57 часа (78%). Средният привиден обем на разпределение на белумосудил (% коефициент на вариация, CV) в централния компартимент е 35,8 l (93%). При *in vitro* препарати, свързването с човешкия серумен албумин е 99,9%, а свързването с човешкия α 1-кисел гликопротеин е 98,6%.

Биотрансформация

Въз основа на *in vitro* оценка CYP3A4 е преобладаващата изоформа на CYP, отговорна за метаболизма на белумосудил, като CYP2C8, CYP2D6 и UGT1A9 допринасят в по-малка степен.

Елиминиране

Резултатите от популационно ФК моделиране при пациенти с cGVHD показват, че средният полуживот на елиминиране на белумосудил (% коефициент на вариация, CV) е 32,9 часа (15%). Средният привиден (% CV) клирънс на белумосудил при пациенти (%CV) е 12,5 l/h (38%).

Резултатите от проучване за баланс на масите при хора (Human Mass Balance study) показват, че фекалната екскреция е основният път на екскреция (85% от дозата). От дозата, възстановена във фекалиите, 30% е непроменен белумосудил. По-малко от 5% от дозата е възстановена в урината.

Линейност/нелинейност

Експозицията на белумосудил (C_{max} и AUC) изглежда малко по-голяма от пропорционална на дозата в диапазона от 20 до 500 mg веднъж дневно, но по-малка от пропорционална на дозата за дози над 500 mg при здрави участници. При участници с cGVHD, увеличението на експозицията между 200 и 400 mg е приблизително пропорционално.

Специални популации

Въз основа на популационен ФК анализ не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на белумосудил по отношение на възраст (20 до 77 години), раса, пол или тегло (38,6 до 143 kg).

Бъбречно увреждане

Въз основа на популационен ФК анализ не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на белумосудил при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Тежка степен на бъбречно увреждане не е проучвано.

Чернодробно увреждане

След единична доза от 200 mg белумосудил промените в експозицията на белумосудил при участници с различна степен на чернодробно увреждане, въз основа на скалата на Child-Pugh без чернодробна GVHD, в сравнение с участници с нормална чернодробна функция, са показани в Таблица 4.

Таблица 4: Ефект на различни степени на чернодробно увреждане върху експозицията на белумосудил

Клас чернодробно увреждане	Промени в експозицията на белумосудил при участници с чернодробно увреждане в сравнение с участници с нормална чернодробна функция			
	Обща (несвързан + свързан белумосудил) концентрация		Концентрация на несвързан белумосудил	
	C _{max}	AUC	C _{max}	AUC
Лека степен (Child-Pugh A)	1,2-кратно увеличение	1,4-кратно увеличение	14% намаление	19% намаление
Умерена степен (Child-Pugh B)	6% намаление	1,5-кратно увеличение	12% намаление	1,4-кратно увеличение
Тежка степен (Child-Pugh C)	1,3-кратно увеличение	4,2-кратно увеличение	5,4-кратно увеличение	16-кратно увеличение

Педиатрична популация

Не са наблюдавани признаци на фармакокинетични различия при тримата пациенти в юношеска възраст, за които са налични оскъдни ФК данни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания с многократно приложение се наблюдава токсичност при средни нива на плазмена концентрация на белумосудил под или подобни на очакваната експозиция при хора, а в проучванията за репродуктивна токсичност се наблюдава токсичност под очакваната експозиция при хора.

Не са установени доказателства за особен риск за хората по отношение на фармакологична безопасност или генотоксичност в *in vitro* и *in vivo* проучвания.

Токсичност при многократно приложение

В проучвания с многократно перорално приложение при плъхове и кучета наблюдаваните нежелани реакции при единия или и при двата вида включват токсичност за стомашно-чревния тракт (повръщане, диарични изпражнения и/или абнормно черно съдържимо, повишено слюноотделяне), черния дроб (повишени чернодробни ензими, хипертрофия/увеличено органно тегло и холестаза/възпаление), бъбреците (повишен уреен азот в кръвта, тубулни промени, пигментация, вътреклетъчни протеинови капчици в епитела), хемолимфоидната система (регенеративна анемия, лимфоцитно изчерпване в слезката и тимуса) и репродуктивната система.

Нарушение на фертилитета

При мъжки плъхове и кучета токсичността включва по-ниско тегло на епидидима и тестисите, свързано с анормални находки в сперматозоидите, като например мултифокална двустранна дегенерация на сперматозоидите в епидидима и тестисите, и многоядрени сперматиди в

тестисите, намалена подвижност и брой на сперматозоидите; в проучванията с многократно прилагане промените са обратими при кучета, но не напълно обратими при плъхове.

При женски плъхове се наблюдава по-ниско тегло на матката, което корелира с хипоплазия на матката/шийката на матката и намалено развитие на фоликулите в яйчниците, свързано с неблагоприятно намаляване на телесното тегло. Тези промени са обратими.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Неблагоприятните ефекти при женски плъхове (третиран с белумосудил или нетретиран, но чифтосани с третирани мъжки) включват повишена пре- или постимплантационна загуба, намален брой жизнеспособни ембриони и фетални малформации, включително липса на анус и опашка, омфалоцеле и куполообразна глава.

При зайци се наблюдават токсичност при майката и ефекти върху ембриофеталното развитие (включително спонтанен аборт, повишена постимплантационна загуба, намален процент на живи фетуси и намалено телесно тегло на фетусите и скелетни/външни малформации).

Канцерогенност

Не са съобщени канцерогенни ефекти при трансгенни мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална
Хипромелоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)
Талк (E553b)
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова запушалка, защитена от деца, и сушител силикагел.

Опаковка: 28 или 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2015/001
EU/1/26/2015/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>За да се потвърди ефикасността и безопасността на Rezurock при възрастни и педиатрични пациенти (12 години и по-големи с телесно тегло поне 40 kg) с cGVHD, когато други лекарствени продукти, одобрени за употреба при cGVHD, предоставят ограничена клинична полза или са неподходящи, ПРУ трябва да представи окончателните резултати от проучване EFC22965, рандомизирано, отворено, многоцентрово проучване фаза III на белумосудил спрямо най-добрата налична терапия съгласно съгласуван протокол.</p>	<p>Четвърто тримесечие на 2029 г.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REZUROCK 200 mg филмирани таблетки
белумосудил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа белумосудил мезилат, еквивалентен на 200 mg белумосудил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирани таблетки

28 филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се поглъща сушителят.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2015/001 28 таблетки
EU/1/26/2015/002 30 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rezurock 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REZUROCK 200 mg филмирани таблетки
белумосудил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа белумосудил мезилат, еквивалентен на 200 mg белумосудил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирани таблетки

28 филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2015/001 28 таблетки

EU/1/26/2015/002 30 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Rezurock 200 mg филмирани таблетки белумосудил

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rezurock и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rezurock
3. Как да приемате Rezurock
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rezurock
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rezurock и за какво се използва

Rezurock съдържа активното вещество белумосудил, което принадлежи към група лекарства, наречени имunosупресори.

Rezurock се използва за лечение на възрастни и педиатрични пациенти (12-годишна възраст и по-големи с телесно тегло поне 40 kg) с хронична реакция на присадката срещу приемателя (GVHD), когато другите възможности за лечение предоставят ограничена клинична полза, са неподходящи или са изчерпани.

Хроничната GVHD може да възникне седмици до месеци след трансплантация на костен мозък или стволови клетки (кръвообразуващи клетки). Клетките, трансплантирани от донора (присадката), атакуват тялото (приемателя) причинявайки възпаление и увреждане на много органи като кожата, черния дроб или храносмилателната система.

Активното вещество в Rezurock, белумосудил, действа чрез блокиране на ензим (протеин), наречен ROCK2, който участва в начина, по който работи имунната Ви система (естествената защита на организма). Това намалява възпалението и последваща увреда на органи.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rezurock

Не приемайте Rezurock

- ако сте алергични към белумосудил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте бременна или кърмите
- ако имате тежки чернодробни проблеми без чернодробна GVHD

Ако не сте сигурни дали горепосочените състояния се отнасят за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате Rezurock.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Rezurock ако:

- сте бременна или планирате да забременеете, тъй като Rezurock може да навреди на нероденото Ви бебе (вижте точка „Бременност, кърмене, фертилитет и контрацепция“).
- кърмите или планирате да кърмите, тъй като Rezurock може потенциално да причини сериозни нежелани реакции при кърмаче (вижте точка „Бременност, кърмене, фертилитет и контрацепция“).
- имате проблеми с черния дроб. Трябва да Ви бъдат направени кръвни изследвания преди и по време на лечението с Rezurock, включително изследвания за проследяване на това, колко добре работи черният Ви дроб.
- приемате други лекарства (вижте точка „Други лекарства и Rezurock“).

Деца

Не давайте Rezurock на деца под 12-годишна възраст, или с телесно тегло под 40 kg, тъй като Rezurock не е проучен в тази възрастова група.

Други лекарства и Rezurock

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Rezurock може да повлияе на начина, по който действат другите лекарства, а другите лекарства могат да повлияят на начина, по който действа Rezurock.

По-специално информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на тези лекарства или дозата на Rezurock.

Следните лекарства могат да намалят ефективността на Rezurock чрез намаляване на количеството Rezurock в кръвта:

- Рифампин (използван при туберкулоза).
- Инхибитори на протонната помпа като омепразол или рабепразол (използвани за понижаване на производството на стомашна киселина).
- Други средства за намаляване на стомашната киселина (използвани за понижаване на производството на стомашна киселина).

Rezurock може да повиши риска от нежелани реакции на тези лекарства, чрез увеличаване на количеството Rezurock в кръвта:

- Статини като розувастатин (използвани за понижаване на холестерола).
- Дабигатран (използван за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци в организма).
- Ралтегравир (при ХИВ).
- Сиrolimus или такролимус (използвани за предотвратяване на реакция на присадката срещу приемателя).

Ако не сте сигурни дали някое от горните се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, преди да приемате Rezurock.

Докато приемате Rezurock, никога не трябва да започвате ново лекарство, без първо да се консултирате с Вашия лекар. Това включва лекарства с рецепта, лекарства без рецепта и билкови или алтернативни лекарства.

Водете списък на всички лекарства, които приемате, за да го покажете на Вашия лекар и фармацевт, когато получите ново лекарство.

Rezurock с храна

Rezurock трябва да се приема с храна. Вижте точка 3.

Бременност, кърмене, фертилитет и контрацепция

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или ако кърмите. Ако планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемате това лекарство.

Бременност

Не приемайте Rezurock по време на бременност, защото Rezurock може да увреди Вашето неродено бебе. Вашият лекар ще провери дали сте бременна преди да започне лечението. Ако забременеете, докато приемате Rezurock, кажете незабавно на Вашия лекар.

Контрацепция

Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар ще провери дали сте бременна, преди да започне лечение с Rezurock. Това е така, защото Rezurock може да навреди на нероденото бебе. Трябва да използвате надежден и високоефективен метод за контрацепция (контрол на раждаемостта) по време на цялото лечение с Rezurock и поне една седмица след последната доза.

Ако сте мъж с партньорка, която може да забременее, Вашата партньорка трябва да избягва забременяване, докато приемате Rezurock. Трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечение с Rezurock и поне една седмица след последната доза.

Говорете с Вашия лекар кои методи на контрацепция са подходящи за Вас по време на лечението с Rezurock.

Кърмене

Не кърмете по време на лечение с Rezurock и поне една седмица след последната доза. Rezurock може да навреди на кърмачето.

Фертилитет

Въз основа на проучвания върху животни, Rezurock може да причини временно безплодие.

Шофиране и работа с машини

Ако почувствате умора или замаяност след прием на Rezurock, не шофирайте и не работете с машини.

Rezurock съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Rezurock

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза за възрастни и юноши (на възраст 12 или повече години и телесно тегло поне 40 kg) е една таблетка (съдържаща 200 mg белумосудил), приемана веднъж дневно перорално (през устата) по едно и също време всеки ден.

Поглъщайте таблетката цяла с чаша вода и по време на хранене.

Вашият лекар може да увеличи дозата Ви Rezurock, ако приемате и определени други лекарства, които могат да повлияят на действието на белумосудил.

Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на Rezurock за известно време или окончателно в зависимост от това колко добре го понасяте.

Продължителност на лечението

Трябва да продължите лечението, докато Вашият лекар не Ви каже да го спрете.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rezurock

Ако сте приели твърде много Rezurock, веднага трябва да кажете на Вашия лекар или да отидете в най-близката болница. Вземете опаковката на лекарството със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Rezurock

Ако сте пропуснали доза Rezurock, трябва да я приемете веднага щом се сетите в същия ден, само ако:

- приемате Rezurock веднъж дневно и са изминали по-малко от 12 часа, откакто е трябвало да приемете дозата
- приемате Rezurock два пъти дневно и са изминали по-малко от 6 часа, откакто е трябвало да приемете дозата.

След като приемете пропуснатата доза, вземете следващата си доза Rezurock в обичайното време.

Ако пропуснете доза Rezurock, не трябва да я приемате, ако:

- приемате Rezurock веднъж дневно и са изминали повече от 12 часа, откакто е трябвало да приемете дозата
- ако приемате Rezurock два пъти дневно и са изминали повече от 6 часа, откакто е трябвало да приемете дозата.

След като приемете пропуснатата доза, вземете следващата си доза Rezurock в обичайното време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако повърнете след прием на Rezurock

Ако повърнете след прием на Rezurock, не приемайте друга доза Rezurock. Вземете следващата си доза Rezurock в обичайното време.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни.

Сериозни нежелани реакции

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите някоя от следните чести сериозни нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Кашлица, болка в гърдите, задух, треска. Това може да са симптоми на пневмония.
- Чувство за невъзможност за дишане или мислене. Това може да са симптоми на хипоксия (ниско съдържание на кислород).
- Възпаление на кожата и подкожната тъкан. Това може да са симптоми на целулит.
- Болка в корема, диария, треска. Това може да са симптоми на инфекция на дебелото черво.

- Възпаление, което засяга клепачите и околната кожа. Това може да са симптоми на периферит.
- Треска, втрисане и ниско кръвно налягане. Това може да са симптоми на стафилококова бактериемия (инфекция на кръвта).
- Простуда, инфекция на носа или гърлото (горните дихателни пътища).
- Чувство на задух и болка в гърдите. Това може да са симптоми на белодробна емболия (съсирек в кръвоносен съд в белите дробове).
- Диария
- Гадене
- Рани по езика, които не зарастват, могат да бъдат признак за наличие на аномални клетки (които могат да се превърнат в ракови). Това може да са симптоми на дисплазия на езика.
- Повръщане
- Чувство на силна слабост, повръщане, треска, втрисане, обърканост, учестен пулс. Това може да са симптоми, че две или повече от органите Ви системи не успяват да поддържат нуждите на организма Ви (синдром на множествена органична дисфункция).

Други нежелани реакции

Други възможни нежелани реакции включват следните, изброени по-долу. Ако тези нежелани реакции станат сериозни, уведомете Вашия лекар.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Главоболие
- Прекомерна умора

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Нисък брой червени кръвни клетки (анемия)
- Понижена функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)
- Намален апетит
- Високи нива на кръвна захар (хипергликемия)
- Ниски нива на фосфати в кръвта (хипофосфатемия)
- Високи нива на масти в кръвта (хиперлипидемия)
- Увреждане на нервните в ръцете и краката (периферна невропатия)
- Замаяност
- Усещания като изтръпване, мравучкане, боцкане (парестезия)
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Внезапен задух или затруднено дишане (диспнея)
- Кашлица
- Запек
- Коремна болка
- Подуване на корема
- Коремна дискомфорт
- Болки в гърба
- Мускулни спазми
- Болка в ставите (артралгия)
- Подуване, особено на глезените и стъпалата (периферен оток)
- Треска
- Отклонения в резултатите от чернодробните функционални тестове
- Загуба на тегло
- Увеличаване на нивата на креатин фосфокиназа, ензим (протеин), който се освобождава в кръвта при увреждане на мускулите
- Намаляване на нивата на тромбоцити в кръвта, компоненти, които помагат за съсирването на кръвта
- Увеличаване на нивата на креатинин, признак за влошаване на бъбречен проблем
- Намален брой лимфоцити, тип бели кръвни клетки
- Намален брой бели кръвни клетки
- Болка в корема, диария, треска. Това може да са симптоми на гастроентерит.

- Възпаление на носа и гърлото
- Инфекция на синусите
- Главоболие (мигрена)
- Ниско кръвно налягане
- Сърбеж
- Обрив
- Възпаление на кожата с големи мехури (булозен дерматит)
- Общо неразположение
- Локален оток
- Пожълтяване на кожата и очите (повишен конюгиран билирубин)
- Повишени нива на прокалцитонин, протеин в кръвта, който е маркер за инфекция

Вашият лекар може да промени дозата Ви Rezurock, временно или окончателно да спре лечението с Rezurock, ако имате определени нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rezurock

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rezurock

Активното вещество е белумосудил (като мезилат). Всяка таблетка съдържа 200 mg белумосудил.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката: микрокристална целулоза; хипромелоза; кроскармелоза натрий; магнезиев стеарат; колоиден безводен силициев диоксид.

Покритие на таблетката: поливинилов алкохол (E1203), титанов диоксид (E171), макрогол (E1521), талк (E553b), жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Rezurock и какво съдържа опаковката

Rezurock филмирани таблетки са бледожълти до жълти, с овална форма, с надпис "KDM" от едната страна и "200" от другата страна.

Rezurock е наличен в пластмасова бутилка с капачка, защитена от деца, в опаковка по 28 или 30 филмирани таблетки. Бутилката съдържа пакетче със сушител.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Франция

Производител

Sanofi Winthrop Industrie, 30-36 Avenue Gustave Eiffel, 37100 Tours, Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf.: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД
УСЛОВИЕ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.