

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Informace o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

REZUROCK 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje belumosudil-mesilát v množství ekvivalentním 200 mg belumosudilu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Světle žlutá až žlutá oválná tableta s označením „KDM“ na jedné straně a „200“ na druhé straně, o rozměrech 7,4 x 14,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek REZUROCK je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů (ve věku od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg) s chronickou reakcí štetu proti hostiteli (cGVHD), u nichž jiné možnosti léčby přinášejí omezený klinický přínos, nejsou vhodné nebo byly vyčerpány.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a sledována lékaři se zkušenostmi s léčbou cGVHD.

Dávkování

Doporučená dávka je 200 mg podávaná perorálně jednou denně s jídlem.

Léčba se doporučuje do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity.

Před zahájením léčby musí být vyšetřen kompletní krevní obraz a provedeny testy jaterních funkcí (viz bod 4.4). Zahájení léčby belumosudilem u pacientů s počtem trombocytů $<50 \times 10^9/l$ nebo absolutním počtem neutrofilů $<1,5 \times 10^9/l$ má být založeno na pečlivém sledování laboratorních hodnot a klinickém hodnocení.

Úpravy dávkování z důvodu nežádoucích účinků

Jaterní testy musí být prováděny alespoň jednou měsíčně po celou dobu léčby (viz bod 4.4).

Doporučené úpravy dávkování v případě nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávkování v případě nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Úprava dávky
Hepatotoxicita	ALT nebo AST stupně 3 (>5 až 20 × ULN) nebo bilirubin stupně 2 (>1,5 až 3 × ULN)	Přerušete léčbu, dokud se závažnost nežádoucího účinku nesníží na úroveň stupně ≤1, poté obnovte léčbu doporučenou dávkou belumosudilu a sledujte laboratorní testy na toxicitu.
	ALT nebo AST stupně 4 (>20 × ULN) nebo bilirubin stupně ≥3 (>3 × ULN)	Trvale ukončete léčbu.
Další nežádoucí účinky (viz bod 4.8)	Stupeň 3	Přerušete léčbu, dokud se závažnost nežádoucího účinku nesníží na úroveň stupně ≤1, poté obnovte léčbu doporučenou dávkou belumosudilu a sledujte toxicitu.
	Stupeň 4	Trvale ukončete léčbu.

ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horní hranice normálních hodnot

* Stupeň 1 jsou lehké projevy, stupeň 2 středně těžké projevy, stupeň 3 těžké projevy, stupeň 4 jsou život ohrožující projevy. Stupně toxicity jsou v souladu s *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, verze 4.03 (NCI-CTCAE v4.03).

Úpravy dávky v důsledku lékových interakcí

Silné induktory CYP3A4 a inhibitory protonové pumpy snižují expozici belumosudilu (viz bod 4.5).

Silné induktory CYP3A

Doporučená dávka při současném podávání se silnými induktory CYP3A je 200 mg dvakrát denně s jídlem.

Inhibitory protonové pumpy

Doporučená dávka při současném podávání s inhibitory protonové pumpy je 200 mg dvakrát denně s jídlem.

Zpožděná nebo vynechaná dávka

V případě zpožděné nebo vynechané dávky:

Dávka má být užita co nejdříve ten samý den, pokud:

- 200mg dávka byla vynechána před 12 nebo méně hodinami při dávkování jednou denně NEBO
- 200mg dávka byla vynechána před 6 nebo méně hodinami při dávkování dvakrát denně (viz bod 4.5)

U další dávky je třeba pokračovat v obvyklém režimu.

Dávka se nemá užívat, pokud:

- dávka byla vynechána před více než 12 hodinami při dávkování jednou denně NEBO
- dávka byla vynechána před více než 6 hodinami při dávkování dvakrát denně (viz bod 4.5)

U další dávky je třeba pokračovat v obvyklém režimu.

Pokud pacient po užití dávky zvrací, další dávka má být užita v obvyklou dobu.

V případě vynechání dávky je třeba pacienta poučit, aby neužíval další dávky k nahrazení vynechané dávky.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Použití u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) bez jaterní GVHD je kontraindikováno (viz bod 4.3). Použití u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) bez jaterní GVHD se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Při podávání belumosudilu pacientům s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) se nedoporučuje žádná úprava dávky.

Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin na dialýze (viz bod 5.2). Pacienti mají být během léčby belumosudilem pečlivě sledováni s ohledem na bezpečnost a účinnost.

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů se nedoporučuje žádná další úprava dávky (viz body 5.1 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku REZUROCK u pediatrických pacientů ve věku do 12 let a s tělesnou hmotností nižší než 40 kg nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Potahované tablety se polykají v celku a zapijejí se vodou přibližně ve stejnou dobu každý den, a to spolu s jídlem (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) bez jaterní GVHD (viz bod 5.2).

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ženy ve fertilním věku

U žen ve fertilním věku musí být před zahájením léčby belumosudilem ověřeno, zda nejsou těhotné, a musí během léčby belumosudilem a alespoň jeden týden po poslední dávce belumosudilu používat vysoce účinnou antikoncepci.

V případě, že během léčby belumosudilem dojde k otěhotnění, je nutné provést individuální hodnocení rizika a přínosu léčby a pečlivě pacientku poučit o možných rizicích pro plod (viz bod 4.6). Pacientka musí být informována o potenciálním riziku pro plod.

Pacienti mužského pohlaví s partnerkami ve fertilním věku

Během užívání belumosudilu musí být pacienti mužského pohlaví, jejichž partnerky jsou ve fertilním věku, poučeni o tom, že se jejich partnerky mají vyvarovat otěhotnění a o možných rizicích pro plod.

Pacienti mužského pohlaví, jejichž partnerky jsou ve fertilním věku, musí během léčby belumosudilem a jeden týden po poslední dávce belumosudilu používat vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Kojení

Kojení má být během léčby a alespoň jeden týden po poslední dávce belumosudilu přerušeno (viz bod 4.6).

Fertilita

Na základě testikulárních nálezů a účinků na sperma pozorovaných ve studiích na zvířatech u potkanů a psů může belumosudil narušit samčí fertilitu (viz bod 4.6).

Hepatotoxicita

V klinických studiích s belumosudilem bylo pozorováno zvýšení hodnot jaterních testů a obecně k němu došlo v časně fázi léčby, přičemž incidence poté klesá (viz bod 4.8). Jaterní testy musí být provedeny před zahájením léčby a sledovány alespoň jednou měsíčně během léčby a dávka musí být upravena při toxicitě stupně ≥ 2 (viz bod 4.2).

Substráty CYP3A4 a P-gp

Belumosudil je inhibitorem CYP3A4 a P-gp. Souběžné podávání belumosudilu s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4 a P-gp (např. takrolimus, sirolimus), může vést ke zvýšení jejich koncentrací (viz bod 4.5). V důsledku toho může být nutná úprava dávkování v souladu s příslušnými informacemi o přípravku. Doporučuje se pečlivé terapeutické monitorování hladin léčiva, dokud není dosaženo ustáleného stavu.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek induktorů CYP3A na belumosudil

Souběžné podávání opakovaných dávek rifampicinu (silného induktoru CYP3A4) snížilo C_{max} belumosudilu o 59 % a AUC o 72 %. Souběžné podávání silných induktorů CYP3A4 [např. karbamazepin, fenytoin, rifampin (rifampicin), třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)] s belumosudilem může snížit expozici belumosudilu, což může snížit účinnost. Souběžné podávání silných induktorů CYP3A4 se nedoporučuje. Pokud je však souběžné podávání nutné, je třeba dávku belumosudilu zvýšit na 200 mg dvakrát denně. Doporučuje se obnovit dávku 200 mg belumosudilu jednou denně do 1 dne po posledním podání silného induktoru CYP3A.

Souběžné podávání středně silných induktorů CYP3A4, např. efavirenzu, má pravděpodobně snížený účinek na belumosudil ve srovnání se silnými induktory CYP3A4. Souběžné podávání středně silných induktorů CYP3A4 s belumosudilem může snížit expozici belumosudilu. Nedoporučuje se žádná úprava dávky.

Účinek inhibitorů protonové pumpy na belumosudil

Souběžné podávání opakovaných dávek rabeprazolu snížilo C_{max} belumosudilu o 87 % a AUC o 80 %. Souběžné podávání opakovaných dávek omeprazolu snížilo C_{max} belumosudilu o 68 % a AUC o 47 %. Souběžné podávání inhibitorů protonové pumpy s belumosudilem může snížit expozici belumosudilu, což může snížit jeho účinnost. Proto je třeba dávku belumosudilu zvýšit na 200 mg dvakrát denně.

Účinek jiných látek snižujících žaludeční kyselost na belumosudil

Souběžné podávání belumosudilu s látkami snižujícími žaludeční kyselost (např. antagonisty H₂ a antacidy), kromě inhibitorů protonové pumpy, může snížit expozici belumosudilu. Nedoporučuje se žádná úprava dávky. Doporučuje se užívat belumosudil 2 hodiny před nebo 12 hodin po podání látky snižující žaludeční kyselost.

Účinek belumosudilu na jiné léčivé přípravky

Belumosudil je inhibitor OATP1B1 a BCRP. Souběžné podávání belumosudilu (200 mg jednou denně) zvýšilo AUC a C_{max} rosuvastatinu (substrát OATP1B1 a BCRP) 4,4násobně, respektive 3,6násobně. Souběžné podávání belumosudilu se substráty OATP1B1 a BCRP, u nichž mohou změny koncentrace vést k závažným toxicitám, se nedoporučuje. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, je třeba dávku(y) substrátů OATP1B1 a BCRP snížit v souladu s příslušnými informacemi o přípravku.

Belumosudil je inhibitor P-gp. Souběžné podávání belumosudilu (200 mg jednou denně) zvýšilo AUC a C_{max} dabigatranu (substrát P-gp) 2,1násobně, respektive 2,4násobně. Souběžné podávání belumosudilu se substráty P-gp, u nichž mohou i malé změny koncentrace vést k závažným toxicitám, se nedoporučuje. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, je třeba dávku(y) substrátu P-gp snížit v souladu s příslušnými informacemi o přípravku.

Belumosudil je inhibitor UGT1A1. Souběžné podávání belumosudilu (200 mg jednou denně) s raltegravirem (substrát UGT1A1) snížilo expozici glukuronidu raltegraviru o 40 %. Souběžné podávání belumosudilu se senzitivními substráty UGT1A1, u nichž mohou i malé změny koncentrace vést k závažným toxicitám, se nedoporučuje. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, je třeba dávku(y) substrátu UGT1A1 snížit v souladu s příslušnými informacemi o přípravku.

Substráty CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4

In vitro studie prokázaly, že belumosudil je reverzibilní a časově závislý inhibitor CYP1A2 a CYP3A4/5 a časově závislý inhibitor CYP2C19.

Klinickou inhibici těchto CYP enzymů v přítomnosti belumosudilu nelze při doporučené dávce 200 mg jednou denně vyloučit. Souběžné podávání belumosudilu se senzitivními substráty těchto enzymů, u nichž mohou i malé změny koncentrace vést k závažným toxicitám, se nedoporučuje. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, je třeba snížit dávku(y) substrátu v souladu s příslušnými informacemi o přípravku.

Takrolimus a sirolimus

Belumosudil je inhibitorem CYP3A4 a P-gp. Souběžné podávání belumosudilu s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4 a P-gp (např. takrolimus, sirolimus), může vést k významnému zvýšení jejich koncentrací. Doporučuje se pečlivé terapeutické monitorování hladin léčiva, dokud není dosaženo ustáleného stavu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku mají během léčby belumosudilem a alespoň jeden týden po poslední dávce belumosudilu používat vysoce účinnou antikoncepci (viz body 4.4 a 5.3).

Pacienti mužského pohlaví s partnerkami ve fertilním věku musí během léčby belumosudilem a jeden týden po poslední dávce belumosudilu používat vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Těhotenství

Údaje o podávání belumosudilu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek REZUROCK je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Přípravek REZUROCK se nedoporučuje u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se belumosudil/metabolity vylučují do mateřského mléka zvířat nebo člověka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Kojení je kontraindikováno (viz bod 4.3) během léčby přípravkem REZUROCK a po dobu alespoň jednoho týdne po poslední dávce (viz bod 4.4).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o potenciálních účincích belumosudilu na fertilitu u žen a mužů.

Studie toxicity po opakovaném podávání belumosudilu u potkanů prokázaly nežádoucí účinky obecné toxicity projevující se nízkou tělesnou hmotností, které mohou vést k poruše fertility samic (viz bod 5.3).

Na základě testikulárních nálezů a účinků na sperma pozorovaných ve studiích na zvířatech může belumosudil narušit samčí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek REZUROCK má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobit únavu nebo závratě (viz bod 4.8). Pokud se u pacientů objeví související příznaky, řízení dopravních prostředků nebo obsluha strojů se nedoporučuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava (20,2 %), průjem (12,8 %), nauzea (11,7 %), bolest hlavy (10,6 %), zvracení (8,5 %) a zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) (7,4 %), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) (5,3 %) a zvýšená gamaglutamyltransferáza (GGT) (4,3 %).

Nejčastějším nežádoucím účinkem stupně 3 nebo 4 byla pneumonie, hypoxie a průjem (každý ve 2,1 % případů).

Závažné nežádoucí účinky byly pneumonie (2,1 %) a flegmóna, infekce tlustého střeva, periorbitální celulitida, stafylokoková bakteriémie, infekce horních cest dýchacích, hypoxie, plicní embolie, průjem, nauzea, dysplazie jazyka, zvracení a syndrom multiorgánové dysfunkce (každý v 1,1 % případů).

Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby byla nauzea (2,1 %).

Nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby se vyskytly u 14,9 % pacientů a zahrnovaly nauzeu (2,1 %) a gastroenteritidu, infekci tlustého střeva, periorbitální celulitidu, pneumonii, zvýšení ALT, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšení GGT, zvýšení prokalcitoninu, průjem, zvracení, únavu, plicní embolii, neutropenii, artralgie, periferní neuropatii a bulózní dermatitidu (každý v 1,1 % případů).

Dlouhodobé údaje o bezpečnosti po 12 měsících prokázaly, že 13,8 % pacientů ve skupině užívající 200 mg jednou denně zaznamenalo alespoň jeden související nežádoucí účinek. Nejčastěji pozorovanými souvisejícími nežádoucími účinky byly průjem (4,3 %), infekce horních cest dýchacích (2,1 %), nauzea (2,1 %) a snížení tělesné hmotnosti (2,1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 2 uvádí kategorie četnosti nežádoucích účinků hlášených ve všech otevřených klinických hodnoceních s belumosudilem 200 mg jednou denně u 94 pacientů. Medián trvání léčby byl 9,18 měsíce (rozmezí hodnot 0,46 až 83,75 měsíce).

Jejich četnost výskytu je definována pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky	Všechny stupně závažnosti kategorie četnosti	Všechny stupně (%)	Stupeň 3–4 (%)
Infekce a infestace			
Infekce horních cest dýchacích	Časté	4 (4,3)	0
Pneumonie	Časté	2 (2,1)	2 (2,1)
Flegmóna	Časté	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastroenteritida	Časté	1 (1,1)	0
Infekce tlustého střeva	Časté	1 (1,1)	0
Nazofaryngitida	Časté	1 (1,1)	0
Periorbitální celulitida	Časté	1 (1,1)	0
Sinusitida	Časté	1 (1,1)	1 (1,1)
Stafylokoková bakteriémie	Časté	1 (1,1)	0
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anemie	Časté	3 (3,2)	0
Neutropenie	Časté	1 (1,1)	1 (1,1)
Endokrinní poruchy			
Hypotyreóza	Časté	2 (2,1)	0
Poruchy metabolismu a výživy			
Snížená chuť k jídlu	Časté	6 (6,4)	1 (1,1)
Hyperglykemie	Časté	4 (4,3)	0
Hypofosfatemie	Časté	2 (2,1)	0
Hyperlipidemie	Časté	2 (2,1)	0
Poruchy nervového systému			
Bolest hlavy	Velmi časté	10 (10,6)	0
Periferní neuropatie	Časté	4 (4,3)	0
Závrať	Časté	2 (2,1)	0
Parestezie	Časté	2 (2,1)	0
Migréna	Časté	1 (1,1)	0
Cévní poruchy			
Hypertenze	Časté	2 (2,1)	1 (1,1)
Hypotenze	Časté	1 (1,1)	1 (1,1)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Dušnost	Časté	6 (6,4)	1 (1,1)
Kašel	Časté	2 (2,1)	0
Hypoxie	Časté	2 (2,1)	2 (2,1)
Plicní embolie	Časté	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastrointestinální poruchy			
Nauzea	Velmi časté	11 (11,7)	1 (1,1)
Průjem	Velmi časté	12 (12,8)	2 (2,1)
Zvracení	Časté	8 (8,5)	1 (1,1)
Zácpa	Časté	5 (5,3)	1 (1,1)
Bolest břicha	Časté	2 (2,1)	0
Břišní distenze	Časté	2 (2,1)	0
Břišní diskomfort	Časté	2 (2,1)	0
Dysplazie jazyka	Časté	1 (1,1)	0
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Pruritus	Časté	1 (1,1)	0
Vyrážka	Časté	1 (1,1)	0
Bulózní dermatitida	Časté	1 (1,1)	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Bolest zad	Časté	3 (3,2)	0
Svalové spazmy	Časté	2 (2,1)	0
Artralgie	Časté	2 (2,1)	0
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Únava	Velmi časté	19 (20,2)	1 (1,1)
Periferní edém	Časté	3 (3,2)	0
Pyrexie	Časté	2 (2,1)	0
Malátnost	Časté	1 (1,1)	0
Lokalizovaný edém	Časté	1 (1,1)	0
Syndrom multiorgánové dysfunkce	Časté	1 (1,1)	1 (1,1)
Otok	Časté	1 (1,1)	0
Vyšetření			
Zvýšená aspartátaminotransferáza	Časté	7 (7,4)	1 (1,1)
Zvýšená alaninaminotransferáza	Časté	5 (5,3)	1 (1,1)
Zvýšená gamaglutamyltransferáza	Časté	4 (4,3)	1 (1,1)
Snížená tělesná hmotnost	Časté	3 (3,2)	0
Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Časté	3 (3,2)	0
Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi	Časté	3 (3,2)	1 (1,1)
Snížený počet trombocytů	Časté	2 (2,1)	0
Zvýšený kreatinin v krvi	Časté	2 (2,1)	0
Snížený počet lymfocytů	Časté	2 (2,1)	0
Snížený počet leukocytů	Časté	2 (2,1)	1 (1,1)
Zvýšený konjugovaný bilirubin	Časté	1 (1,1)	0
Zvýšený prokalcitonin	Časté	1 (1,1)	0

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení jaterních enzymů

AST, ALT a GGT se zvýšily během prvního měsíce léčby belumosudilem, poté incidence klesala. Doporučené úpravy dávkování po zvýšení hladin jaterních enzymů viz bod 4.2. Doporučené monitorování jaterních enzymů viz bod 4.4.

Hematologické reakce

Anemie (všechny stupně závažnosti) se vyskytla u 12,5 % pacientů a anemie stupně ≥ 3 se vyskytla u 4,2 % pacientů. V souhrnné analýze nebyly zaznamenány žádné konzistentní rozdíly v době do prvního výskytu anemie napříč jednotlivými dávkovacími skupinami. Nejvyšší incidence anemie byla mezi 3 a <6 měsíci. Jediný případ závažné neutropenie se vyskytl 253. den, tj. přibližně 8 měsíců po zahájení léčby belumosudilem. Viz úpravy dávkování v případě nežádoucích účinků, bod 4.2.

Porucha funkce ledvin

Při hodnocení na základě normální funkce ledvin a lehké a středně těžké poruchy funkce ledvin, nebyly pozorovány žádné rozdíly v četnosti nežádoucích účinků u pacientů s lehkou a středně těžkou cGVHD. U pacientů s těžkou cGVHD byla pozorována vyšší četnost nežádoucích účinků u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s lehkou poruchou funkce ledvin a normální funkcí ledvin.

Pediatrická populace

Zkušenosti s podáváním dospívajícím jsou omezené. Ve studii KD025-213 byl belumosudil podáván celkem třem dospívajícím pacientům (2 ve skupině s dávkou 200 mg denně a 1 ve skupině s dávkou 200 mg dvakrát denně). Po uvedení přípravku na trh a při použití ze soucitu bylo 112 dospívajících léčeno belumosudilem a byly hlášeny informace o bezpečnosti. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nauzea (4,6 %) a bolest hlavy (2,8 %). Bezpečnostní profil belumosudilu u pediatrických pacientů (ve věku ≥ 12 let) s cGVHD byl konzistentní typem, povahou a závažností se známým bezpečnostním profilem u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Není známo žádné antidotum při předávkování belumosudilem. U zdravých dobrovolníků byly podávány jednorázové dávky až do 1 000 mg s přijatelnou snášenlivostí. V případě předávkování musí být u pacienta sledovány známky nebo příznaky nežádoucích účinků a musí být okamžitě přijata veškerá vhodná podpurná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA48

Mechanismus účinku

Belumosudil je selektivní inhibitor Rho-asociované, strukturu „svinuté cívky“ (*coiled-coil*) obsahující proteinkinázy 2 (ROCK2), který zprostředkovává signalizaci v imunitních buněčných funkcích a fibrotických drahách.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyzologie srdce

Při 2,2násobku maximální expozice schválené doporučené dávce neprodlužuje belumosudil QT interval v žádném klinicky významném rozsahu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie KD025-213

Studie KD025-213 byla otevřená, multicentrická studie fáze 2 zaměřená na léčbu pacientů s cGVHD belumosudilem. Dospělá populace podle původního léčebného záměru [*intent-to-treat population* (ITT)] zahrnovala 156 pacientů. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku od 12 let, kteří dříve podstoupili 2 až 5 předchozích linií systémové terapie a vyžadovali další léčbu. Vhodní pacienti dostávali stabilní dávku kortikosteroidů po dobu dvou týdnů před zařazením do studie. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k podávání belumosudilu perorálně v dávce 200 mg jednou denně nebo 200 mg dvakrát denně. Pacienti byli ze studie vyřazeni, pokud měli počet trombocytů $<50 \times 10^9/l$; absolutní počet neutrofilů $<1,5 \times 10^9/l$; AST nebo ALT $>3 \times \text{ULN}$; celkový bilirubin $>1,5 \times \text{ULN}$; QTc(F) >480 ms; eGFR <30 ml/min/1,73 m²; nebo FEV1 ≤ 39 %.

Belumosudil byl přidán k pokračujícímu užívání standardních terapií cGVHD, jako jsou kortikosteroidy, inhibitory kalcineurinu (CNI, cyklosporin nebo takrolimus), sirolimus, ECP a/nebo lokální nebo inhalační terapie podle pokynů zdravotnického zařízení, pokud byla při zařazení do studie zavedena stabilní dávka/dávkovací schéma. Při vzplanutí cGVHD bylo povoleno přechodné zvýšení dávky kortikosteroidů (až do ekvivalentu dávky prednisonu 1 mg/kg/den) po dobu až 6 týdnů. Za selhání léčby byla považována zvýšená dávka kortikosteroidů po dobu >6 týdnů nebo více než 2 epizody vzplanutí cGVHD během prvních 6 měsíců léčby belumosudilem, stejně jako zahájení nové systémové terapie cGVHD.

U dospělých pacientů zařazených do ramene s dávkou 200 mg jednou denně (n=78) byl medián věku 53 let (rozmezí hodnot 21 až 77 let), 63 % pacientů byli muži a 85 % pacientů byli běloši. Většina (73 %) pacientů měla závažné onemocnění cGVHD, přičemž 81 % pacientů bylo refrakterních na poslední systémovou léčbu před zařazením do studie. Při vstupu do studie byly zasaženými orgány kůže (82 %), klouby/fascie (77 %), oči (73 %), plíce (35 %), ústa (53 %), jícen (30 %), horní část gastrointestinálního traktu (GI) (18 %), dolní část GI (9 %) a játra (13 %). U 51 % pacientů byly zasaženy čtyři nebo více orgánů. Nejčastěji používanými systémovými souběžnými léčbami, které pacienti užívali v den 1 cyklu 1 ve studii KD025-213, byly kortikosteroidy, CNI (takrolimus nebo cyklosporin), sirolimus, MMF a ECP. Medián počtu předchozích linií systémové léčby cGVHD byl 3,0. Do studie byli zařazeni také 2 dospívající pacienti ve věku 12 a 13 let do ramene s dávkou 200 mg jednou denně.

Primární cílový parametr účinnosti, celková míra odpovědi (*overall response rate*, ORR), byl definován jako podíl subjektů, které dosáhly buď úplné odpovědi [CR (vymizení všech projevů v každém orgánu nebo místě)] nebo částečné odpovědi [PR (zlepšení alespoň jednoho orgánu nebo místa, bez progresu v kterémkoli jiném orgánu nebo místě)] při jakémkoliv hodnocení odpovědi po zahájení léčby podle kritérií *NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD* z roku 2014. Sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu trvání odpovědi a dobu do odpovědi. Odpovědi, včetně úplných odpovědí, byly dosaženy ve všech zasažených orgánech (kůže, oči, ústa, jícen, horní část GI, dolní část GI, játra, plíce a klouby/fascie). Výsledky ORR a klíčových sekundárních cílových parametrů jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Nejlepší celková míra odpovědi a další výsledky účinnosti, ITT dospělá populace

Proměnná	Belumosudil 200 mg jednou denně (n=78)
Celková míra odpovědi (%)	73,1
95% CI ORR (%)	61,8; 82,5
Úplná odpověď (%)	5,1
Částečná odpověď (%)	67,9
ORR po 6 měsících (%)	43,6
95% CI ORR po 6 měsících (%)	32,4; 55,3
#K-M trvání odpovědi (primární), medián, týdny (95% CI)	23,9 (11,43; 50,43)
Doba do odpovědi, medián, týdny (rozmezí hodnot)	4,43 (3,7; 80,1)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; ORR = celková míra odpovědi; K-M = Kaplan-Meier;

NR = nebylo dosaženo; ITT = léčebný záměr (*intent to treat*)

Poznámka: Datum ukončení sběru údajů: 2. září 2022

Poznámka: Oboustranné CI ORR byly vypočteny pomocí Clopperovy-Pearsonovy metody.

Poznámka: Populace respondérů byla použita pro dobu trvání odpovědi a doby do odpovědi.

Procentuální hodnoty jsou vypočteny na základě počtu pacientů v populaci ITT.

Doba trvání odpovědi (primární) je definována jako doba od první odpovědi do zhoršení od nejlepší odpovědi (např. z CR na PR nebo z PR na LR), zahájení nové systémové léčby nebo úmrtí.

ORR – definovaná jako podíl subjektů, které dosáhly úplné odpovědi (CR) nebo částečné odpovědi (PR) kdykoli bez nové systémové léčby cGVHD podle kritérií *NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD* z roku 2014 a podle posouzení zkoušejících.

Pediatrická populace

V intervenčních klinických studiích byli celkem 3 dospívající pacienti léčeni belumosudilem 200 mg jednou denně a u těchto pacientů byla pozorována odpověď na belumosudil. Bezpečnost a účinnost belumosudilu u dospívajících ve věku od 12 do 18 let jsou podpořeny důkazy ze studie KD025-213.

Ve studii KD025-213 byli dva dospívající pacienti léčeni belumosudilem v dávce 200 mg jednou denně. Jeden z nich dosáhl PR. Respondér vykazoval dobu do odpovědi (TTR) 53 dnů a dobu trvání odpovědi (DOR) 820 dnů.

Na základě predikcí FK modelu se očekává, že účinnost a bezpečnost budou u dospívajících a dospělých pacientů podobné.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s belumosudilem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě chronické reakce štetu proti hostiteli (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Medián T_{max} belumosudilu napříč studiemi byl přibližně 3 hodiny. Po podání jednorázové perorální dávky 200 mg belumosudilu byla průměrná absolutní biologická dostupnost (% variační koeficient) 64 % (17 %).

Vliv stravy

U zdravých subjektů zvýšilo podání jedné dávky 200 mg belumosudilu spolu s vysoce tučným a vysoce kalorickým jídlem (800 až 1 000 kilokalorií, přičemž přibližně 50 % celkového kalorického obsahu jídla tvořily tuky) C_{\max} belumosudilu na 2,25násobek hodnoty dosažené po podání nalačno a AUC na 2násobek hodnoty dosažené po podání nalačno. Medián T_{\max} byl opožděn o 0,5 hodiny.

Na základě populačního farmakokinetického (FK) modelu byla průměrná AUC v ustáleném stavu (% variační koeficient) u pacientů s cGVHD, kteří dostávali 200 mg jednou denně s jídlem, 18 800 (33 %) h•ng/ml; průměrná C_{\max} v ustáleném stavu byla 2 230 (31 %) ng/ml. Při podávání jednou denně bylo dosaženo ustáleného stavu koncentrací belumosudilu s poměrem kumulace 1,2.

Distribuce

Na základě populačního FK modelu byla farmakokinetika popsána pomocí dvoukompartimentového modelu s průměrným distribučním poločasem 1,57 h (78 %). Průměrný (% variační koeficient, CV) zdánlivý distribuční objem centrálního kompartmentu byl 35,8 l (93 %). V přípravcích *in vitro* byla vazba na lidský sérový albumin 99,9 % a vazba na lidský α 1-kyselé glykoprotein byla 98,6 %.

Biotransformace

Na základě hodnocení *in vitro* byl CYP3A4 převládající izoformou CYP odpovědnou za metabolismus belumosudilu, ačkoli CYP2C8, CYP2D6 a UGT1A9 přispěly v menší míře.

Eliminace

Výsledky populačního FK modelování u pacientů s cGVHD ukázaly, že průměrný eliminační poločas belumosudilu (% variační koeficient, CV) byl 32,9 h (15 %). Průměrná zdánlivá clearance belumosudilu u pacientů (% CV) byla 12,5 l/h (38 %).

Výsledky studie hmotnostní bilance u člověka prokázaly, že hlavní cestou vylučování je vylučování stolicí (85 % dávky). Z dávky vyloučené stolicí bylo 30 % původního belumosudilu. Méně než 5 % dávky bylo vyloučeno močí.

Linearita/nelinearita

Expozice belumosudilu (C_{\max} a AUC) se zdá být mírně vyšší než úměrná dávce v rozmezí dávek 20 až 500 mg jednou denně, ale nižší než úměrná dávce u dávek nad 500 mg u zdravých subjektů. U subjektů s cGVHD je zvýšení expozice mezi 200 a 400 mg přibližně úměrné.

Zvláštní populace

Na základě populační FK analýzy nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice belumosudilu s ohledem na věk (20 až 77 let), rasu, pohlaví nebo tělesnou hmotnost (38,6 až 143 kg).

Porucha funkce ledvin

Na základě populační FK analýzy nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice belumosudilu u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin. Těžká porucha funkce ledvin nebyla studována.

Porucha funkce jater

Po jednorázové dávce 200 mg belumosudilu jsou změny v expozici belumosudilu u subjektů s různým stupněm poruchy funkce jater na základě třídy dle Childa a Pugh a bez jaterní GVHD ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Vliv různých stupňů poruchy funkce jater na expozici belumosudilu

Kategorie poruchy funkce jater	Změny expozice belumosudilu u subjektů s poruchou funkce jater ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater			
	Celkové (volné + vázané) koncentrace		Volné koncentrace	
	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
Lehká (třída A dle Childa a Pugh)	1,2násobné zvýšení	1,4násobné zvýšení	14% pokles	19% pokles
Středně těžká (třída B dle Childa a Pugh)	6% pokles	1,5násobné zvýšení	12% pokles	1,4násobné zvýšení
Těžká (třída C dle Childa a Pugh)	1,3násobné zvýšení	4,2násobné zvýšení	5,4násobné zvýšení	16násobné zvýšení

Pediatrická populace

U tří dospívajících pacientů, u kterých byly k dispozici omezené farmakokinetické údaje, nebyly pozorovány žádné známky farmakokinetické odlišnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích s opakovanými dávkami byla toxicita pozorována při průměrných plazmatických koncentracích belumosudilu nižších nebo podobných očekávané expozici u člověka a ve studiích reprodukční toxicity byla toxicita pozorována při nižší než očekávané expozici u člověka.

Farmakologické studie bezpečnosti nebo genotoxicity *in vitro* a *in vivo* neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka.

Toxicita po opakovaném podávání

Ve studiích s opakovanými perorálními dávkami u potkanů a psů nežádoucí účinky pozorované u jednoho nebo obou druhů zahrnovaly toxicitu v gastrointestinálním traktu (zvracení, řídká stolice, a/nebo abnormální černý obsah, zvýšené slinění), jater (zvýšené hladiny jaterních enzymů, hypertrofie/zvýšená hmotnost orgánu a cholestáza/zánět), ledvin (zvýšený dusík močoviny v krvi, tubulární změny, pigmentace, kapénky intracelulárního proteinu v epitelu), hemolymfoidního systému (regenerativní anemie, deplece lymfocytů ve slezině a thymu) a reprodukčního systému.

Porucha fertility

U samců potkanů a psů zahrnovala toxicita nižší hmotnost nadvarlat a varlat spojenou s abnormálními nálezy ve spermatu, jako je multifokální bilaterální degenerace spermatozoí v nadvarlatech a varlatech a vícejaderné spermatidy ve varlatech, snížená pohyblivost a počet spermií; ve studiích s opakovanými dávkami byly tyto změny reverzibilní u psů, ale nebyly zcela reverzibilní u potkanů.

U samic potkanů byla pozorována nižší hmotnost dělohy, která korelovala s hypoplazií dělohy/cervikální hypoplazií a se sníženým vývojem folikulů ve vaječnicích související s nežádoucím snížením tělesné hmotnosti. Tyto změny byly reverzibilní.

Reprodukční a vývojová toxicita

Nežádoucí účinky u samic potkanů (léčených belumosudilem nebo neléčených, ale pářených s léčenými samci) zahrnovaly zvýšenou preimplantační nebo postimplantační ztrátu, snížený počet životoschopných embryí a malformace plodu, včetně absence konečníku a ocasu, omfalokély a kopulovitě tvarované hlavy.

U králíků byla pozorována maternální toxicita a účinky na embryonální/fetální vývoj (včetně spontánního potratu, zvýšené postimplantační ztráty, sníženého procenta živých plodů a snížené tělesné hmotnosti plodu a kosterních/zevních malformací).

Karcinogenita

U transgenních myši nebyly hlášeny žádné karcinogenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Hypromelóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a silikagelovým vysoušedlem.

Velikost balení: 28 nebo 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
<p>Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Rezurock u dospělých a pediatrických pacientů (ve věku od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg) s cGVHD, u nichž jiné léčivé přípravky schválené pro použití u cGVHD přinášejí omezený klinický přínos nebo nejsou vhodné, předloží držitel rozhodnutí o registraci (MAH) konečné výsledky studie EFC22965, randomizované, otevřené, multicentrické studie fáze III porovnávající belumosudil s nejlepší dostupnou léčbou dle schváleného protokolu.</p>	<p>Q4 2029</p>

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

REZUROCK 200 mg potahované tablety
belumosudil

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje belumosudil-mesilát v množství ekvivalentním 200 mg belumosudilu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahované tablety

28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nepolykejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rezurock 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

REZUROCK 200 mg potahované tablety
belumosudil

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje belumosudil-mesilát v množství ekvivalentním 200 mg belumosudilu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahované tablety

28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2015/001 28 tablet

EU/1/26/2015/002 30 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Rezurock 200 mg potahované tablety belumosudil

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rezurock a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rezurock užívat
3. Jak se přípravek Rezurock užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rezurock uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rezurock a k čemu se používá

Přípravek Rezurock obsahuje léčivou látku belumosudil, která patří do skupiny léků nazývaných imunosupresiva.

Přípravek Rezurock se používá k léčbě dospělých a dětských pacientů (ve věku od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg) s chronickou reakcí štěpu proti hostiteli (GVHD), u nichž jiné možnosti léčby přinášejí omezený klinický přínos, nejsou vhodné nebo byly vyčerpány.

Chronická GVHD se může objevit týdny až měsíce po transplantaci kostní dřeně nebo kmenových buněk (krvetočných buněk). Buňky transplantované od dárce (štěp) napadají tělo (hostitele) a způsobují zánět a poškození mnoha orgánů, jako je kůže, játra nebo trávicí systém.

Léčivá látka v přípravku Rezurock, belumosudil, působí tak, že blokuje enzym (bílkovinu) zvaný ROCK2, který se podílí na fungování Vašeho imunitního systému (přirozené obranyschopnosti organismu). Tím se snižuje zánět a další poškození orgánů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rezurock užívat

Neužívejte přípravek Rezurock

- jestliže jste alergický(á) na belumosudil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste těhotná nebo kojíte,
- jestliže máte závažné problémy s játry bez jaterní GVHD.

Pokud si nejste jistý(á), zda se Vás výše uvedené stavy týkají, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Rezurock užívat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Rezurock se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, protože přípravek Rezurock může poškodit Vaše nenarozené dítě (viz bod „Těhotenství, kojení, plodnost a antikoncepce“).
- kojíte nebo plánujete kojit, protože přípravek Rezurock může vyvolat závažné nežádoucí účinky u kojeného dítěte (viz bod „Těhotenství, kojení, plodnost a antikoncepce“).
- máte jakékoli problémy s játry. Před zahájením léčby přípravkem Rezurock a během ní musíte podstoupit krevní testy včetně testů ke sledování funkce jater.
- užíváte jiné léky (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Rezurock“).

Děti

Nepodávejte přípravek Rezurock dětem mladším 12 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 40 kg, protože přípravek Rezurock nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Rezurock

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Rezurock může ovlivnit účinek jiných léčivých přípravků a jiné léčivé přípravky mohou ovlivnit účinek přípravku Rezurock.

Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků, protože může být nutné změnit dávku těchto léků nebo dávku přípravku Rezurock.

Následující léky mohou snižovat účinnost přípravku Rezurock tím, že sníží množství přípravku Rezurock v krvi:

- Rifampin (používaný k léčbě tuberkulózy).
- Inhibitory protonové pumpy, jako je omeprazol nebo rabeprazol (používané ke snížení tvorby žaludeční kyseliny).
- Další látky snižující tvorbu žaludeční kyseliny (používané ke snížení tvorby žaludeční kyseliny).

Přípravek Rezurock může zvýšit riziko nežádoucích účinků těchto léků tím, že zvýší jejich množství v krvi:

- Statiny jako rosuvastatin (používané ke snížení hladiny cholesterolu).
- Dabigatran (používaný k prevenci tvorby krevních sraženin v těle).
- Raltegravir (k léčbě infekce HIV).
- Sirolimus nebo takrolimus (používané k prevenci reakce štěpu proti hostiteli).

Pokud si nejste jistý(á), zda se Vás cokoli z výše uvedeného týká, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Rezurock užívat.

Během užívání přípravku Rezurock nesmíte nikdy začít užívat nový lék, aniž byste se nejdříve poradili se svým lékařem. To zahrnuje léky vydávané na lékařský předpis, léky dostupné bez lékařského předpisu a rostlinné nebo alternativní léčivé přípravky.

Veďte si seznam všech léků, které užíváte, abyste jej mohl(a) ukázat svému lékaři a lékárníkovi, když dostanete nový lék.

Přípravek Rezurock s jídlem

Přípravek Rezurock se musí užívat s jídlem. Viz bod 3.

Těhotenství, kojení, plodnost a antikoncepce

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo pokud kojíte, poraďte se neprodleně se svým lékařem. Pokud plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Neužívejte přípravek Rezurock během těhotenství, protože přípravek Rezurock může poškodit Vaše nenarozené dítě. Lékař před zahájením léčby zkontroluje, zda jste těhotná. Pokud během užívání přípravku Rezurock otěhotníte, ihned se poraďte se svým lékařem.

Antikoncepce

Pokud jste žena, která může otěhotnět, Váš lékař před zahájením léčby přípravkem Rezurock zkontroluje, zda jste těhotná. Přípravek Rezurock totiž může poškodit nenarozené dítě. Během celé léčby přípravkem Rezurock a alespoň jeden týden po poslední dávce musíte používat spolehlivou a vysoce účinnou metodu antikoncepce (kontrola početí).

Pokud jste muž a máte partnerku, která může otěhotnět, má se Vaše partnerka vyvarovat těhotenství, zatímco užíváte přípravek Rezurock. Během léčby přípravkem Rezurock a alespoň jeden týden po poslední dávce musíte používat účinnou metodu antikoncepce.

Poraďte se se svým lékařem, jaké metody antikoncepce jsou pro Vás během léčby přípravkem Rezurock vhodné.

Kojení

Během léčby přípravkem Rezurock a alespoň jeden týden po poslední dávce nekojte. Přípravek Rezurock může být škodlivý pro kojené dítě.

Plodnost

Na základě studií na zvířatech může přípravek Rezurock způsobit dočasnou neplodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud po užití přípravku Rezurock pocítíte únavu nebo závratě, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Rezurock obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Rezurock užívá

Vždy užívejte přípravek Rezurock přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající pacienty (ve věku od 12 let a vážící alespoň 40 kg) je jedna tableta (obsahující 200 mg belumosudilu) užívaná jednou denně perorálně (ústí), každý den ve stejnou denní dobu.

Tabletu spolkněte v celku a zapijte sklenicí vody. Užívejte s jídlem.

Lékař Vám může zvýšit dávku přípravku Rezurock, pokud rovněž užíváte některé jiné léky, které mohou ovlivnit účinek belumosudilu.

V závislosti na tom, jak dobře léčbu snášíte, Vám lékař může doporučit, abyste přípravek Rezurock na určitou dobu přestal(a) užívat nebo léčbu trvale ukončil(a).

Délka léčby

V léčbě je třeba pokračovat, dokud Vám lékař neřekne, že máte léčbu ukončit.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rezurock, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš mnoho přípravku Rezurock, ihned to sdělte svému lékaři nebo navštivte nejbližší nemocnici. Vezměte si s sebou balení léku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rezurock

Pokud vynecháte dávku přípravku Rezurock, užijte ji, jakmile si vzpomenete ten samý den, pouze pokud:

- užíváte přípravek Rezurock jednou denně a od plánované dávky uplynulo méně než 12 hodin.
 - užíváte přípravek Rezurock dvakrát denně a od plánované dávky uplynulo méně než 6 hodin.
- Další dávku přípravku Rezurock užijte v obvyklou dobu.

Pokud vynecháte dávku přípravku Rezurock, neužívejte ji, pokud:

- užíváte přípravek Rezurock jednou denně a od plánované dávky uplynulo více než 12 hodin.
- užíváte přípravek Rezurock dvakrát denně a od plánované dávky uplynulo více než 6 hodin.

V těchto případech vynechanou dávku přeskočte a další dávku přípravku Rezurock užijte v obvyklou dobu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže po užití přípravku Rezurock zvracíte

Pokud po užití přípravku Rezurock zvracíte, neužívejte další dávku přípravku Rezurock. Příští dávku přípravku Rezurock užijte v obvyklou dobu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání toho přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Některé nežádoucí účinky mohou být závažné.

Závažné nežádoucí účinky

Ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících častých závažných nežádoucích účinků (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- Kašel, bolest na hrudi, dušnost, horečka. Mohou to být příznaky pneumonie (zápalu plic).
- Pocit neschopnosti správně dýchat nebo správně myslet. Mohou to být příznaky hypoxie (nízké hladiny kyslíku).
- Zánět hluboké kožní tkáně. Mohou to být příznaky flegmóny.
- Bolest břicha, průjem, horečka. Mohou to být příznaky infekce tlustého střeva.
- Zánět, který postihuje oční víčka a okolní kůži. Mohou to být příznaky periorbitální celulitidy.
- Horečka, zimnice a nízký krevní tlak. Mohou to být příznaky stafylokokové bakteriemie (infekce v krevním řečišti).
- Nachlazení, infekce nosu nebo hrdla (horních cest dýchacích).
- Pocit dušnosti a bolest na hrudi. Mohou to být příznaky plicní embolie (krevní sraženina v plicních cévách).
- Průjem.
- Pocit na zvracení (nauzea).
- Vředy na jazyku, které se nehojí, mohou být příznakem přítomnosti abnormálních buněk (které se mohou stát rakovinnými). Mohou to být příznaky dysplazie jazyka.
- Zvracení.

- Pocit velké slabosti, zvracení, horečka, zimnice, zmatenost, zrychlený srdeční tep. Mohou to být příznaky selhání dvou nebo více orgánových systémů, které nedokážou uspokojit potřeby Vašeho těla (syndrom multiorgánové dysfunkce).

Další nežádoucí účinky

Mezi další možné nežádoucí účinky patří níže uvedené. Pokud se kterýkoliv z těchto nežádoucích účinků stane závažným, sdělte to svému lékaři.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Bolest hlavy
- Extrémní únava

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Nízký počet červených krvinek (anemie)
- Snížená funkce štítné žlázy (hypotyreóza)
- Snížená chuť k jídlu
- Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykemie)
- Nízké hladiny fosfátů v krvi (hypofosfatemie)
- Vysoké hladiny tuku v krvi (hyperlipidemie)
- Poškození nervů v horních a dolních končetinách (periferní neuropatie)
- Závrať
- Pocity jako je necitlivost, brnění a mravenčení (parestezie)
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Náhlá dušnost nebo potíže s dýcháním (dyspnoe)
- Kašel
- Zácpa
- Bolest břicha
- Vyklenutí břicha
- Nepříjemný pocit v oblasti břicha
- Bolest zad
- Svalové křeče
- Bolest kloubů (artralgie)
- Otok zejména kotníků a chodidel (periferní edém)
- Horečka
- Abnormální výsledky jaterních testů
- Úbytek tělesné hmotnosti
- Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy, enzymu (bílkoviny) uvolňovaného do krve při poškození svalu
- Snížení počtu krevních destiček, složek, které napomáhají srážení krve
- Zvýšení hladiny kreatininu, což je známka zhoršujících se potíží s ledvinami
- Snížený počet lymfocytů v krvi, což je typ bílých krvinek
- Snížení počtu bílých krvinek
- Bolest břicha, průjem, horečka. Mohou to být příznaky gastroenteritidy (zánětu žaludku a střev).
- Zánět nosu a hrdla
- Infekce vedlejších nosních dutin
- Bolest hlavy (migréna)
- Nízký krevní tlak
- Svědění
- Vyrážka
- Zánět kůže s velkými puchýři (bulózní dermatitida)
- Celkový pocit nemoci (malátnost)
- Lokální otok
- Zežloutnutí kůže a očí (zvýšený konjugovaný bilirubin)
- Zvýšené hladiny prokalcitoninu, bílkoviny v krvi, která je známkou infekce.

Pokud se u Vás objeví určité nežádoucí účinky, může lékař změnit dávku přípravku Rezurock, dočasně přerušit nebo trvale ukončit léčbu přípravkem Rezurock.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rezurock uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rezurock obsahuje

Léčivou látkou je belumosudil (ve formě belumosudil-mesilátu). Jedna tableta obsahuje 200 mg belumosudilu.

Dalšími složkami jsou:

Jádro tablety: mikrokrystalická celulóza, hypromelóza, sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

Potahová vrstva tablety: polyvinylalkohol (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol (E 1521), mastek (E 553b), žlutý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Rezurock vypadá a co obsahuje toto balení

Rezurock potahované tablety jsou světle žluté až žluté oválné tablety s označením „KDM“ na jedné straně a „200“ na druhé straně.

Přípravek Rezurock je dostupný v plastové lahvičce s dětským bezpečnostním uzávěrem v balení po 28 nebo 30 potahovaných tabletách. Lahvička obsahuje sáček s vysoušedlem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel.: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf.: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel.: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNEČNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU PŘEDLOŽENÉ
EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmínečná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněčná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.