

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

REZUROCK 200 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder belumosudilmesylat svarende til 200 mg belumosudil.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Lysegul til gul, oval tablet, præget med "KDM" på den ene side og "200" på den anden side, med dimensioner på 7,4 x 14,8 mm.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

REZUROCK er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter (i alderen 12 år og derover med en legemsvægt på mindst 40 kg) med kronisk graft-versus-host-sygdom (cGVHD), når andre behandlingsmuligheder giver begrænset klinisk effekt, ikke er egnede eller er udtømt.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres og overvåges af læger med erfaring i behandling af cGVHD.

#### Dosering

Den anbefalede dosis er 200 mg én gang dagligt. Dosis skal tages oralt i forbindelse med et måltid.

Behandling anbefales indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Der skal udføres en fuldstændig blodtælling og leverfunktionsprøver, før behandlingen påbegyndes (se pkt. 4.4). Initiering af belumosudil-behandling hos patienter med trombocytal  $< 50 \times 10^9/l$  eller absolut neutrofil  $< 1,5 \times 10^9/l$  bør baseres på nøje overvågning af laboratorieværdier og klinisk vurdering.

#### *Dosisjusteringer på grund af bivirkninger*

Der skal udføres leverfunktionsprøver mindst én gang om måneden under hele behandlingen (se pkt. 4.4).

De anbefalede dosisjusteringer i tilfælde af bivirkninger er angivet i tabel 1.

**Tabel 1: Anbefalede dosisjusteringer i tilfælde af bivirkninger**

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisjustering
Hepatotoksicitet	Grad 3 ALAT eller ASAT (> 5 til 20 × ULN) eller grad 2 bilirubin (> 1,5 til 3 × ULN)	Afbryd behandlingen indtil bedring til ≤ grad 1, genoptag herefter belumosudil ved den anbefalede dosis og overvåg laboratorieprøver for toksicitet.
	Grad 4 ALAT eller ASAT (> 20 × ULN) eller grad ≥ 3 bilirubin (> 3 × ULN)	Seponér behandlingen permanent.
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3	Afbryd behandlingen indtil bedring til ≤ grad 1, genoptag herefter belumosudil ved den anbefalede dosis og overvåg for toksicitet.
	Grad 4	Seponér behandlingen permanent.

ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; ULN = øvre normalgrænse

\*Grad 1 er let, grad 2 er moderat, grad 3 er svær, grad 4 er livstruende. Toksicitetsgrader er defineret i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03)

#### *Dosisjusteringer på grund af lægemiddelinteraktioner*

Potente CYP3A4-induktorer og protonpumpehæmmere nedsætter eksponeringen for belumosudil (se pkt. 4.5).

#### *Potente CYP3A-induktorer*

Ved samtidig administration med potente CYP3A-induktorer er den anbefalede dosis 200 mg to gange dagligt sammen med et måltid.

#### *Protonpumpehæmmere*

Ved samtidig administration med protonpumpehæmmere er den anbefalede dosis 200 mg to gange dagligt sammen med et måltid.

#### Forsinket eller glemt dosis

I tilfælde af en forsinket eller glemt dosis:

Dosis skal tages hurtigst muligt den samme dag, hvis:

- det er 12 timer eller mindre siden en 200 mg dosis er blevet glemt, ved dosering én gang dagligt ELLER
- det er 6 timer eller mindre siden en 200 mg dosis er blevet glemt, ved dosering to gange dagligt (se pkt. 4.5)

Den sædvanlige doseringsplan skal genoptages for den næste dosis.

Dosis skal ikke tages, hvis:

- det er mere end 12 timer siden en dosis er blevet glemt, ved dosering én gang dagligt ELLER
- det er mere end 6 timer siden en dosis er blevet glemt, ved dosering to gange dagligt (se pkt. 4.5)

Den sædvanlige doseringsplan skal genoptages for den næste dosis.

Hvis en patient kaster op efter indtagelse af en dosis, skal den næste dosis tages på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis en dosis glemmes, skal patienten instrueres i ikke at tage ekstra doser som erstatning for den glemte dosis.

### Særlige populationer

#### *Nedsat leverfunktion*

Anvendelse til patienter med svær nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) uden lever-GVHD er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Anvendelse til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) uden lever-GVHD anbefales ikke (se pkt. 5.2).

Dosisjustering anbefales ikke ved administration af belumosudil til patienter med mild nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min).

Der er ingen tilgængelige data for patienter med svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) eller for patienter med nyresygdom i slutstadiet, der får dialyse (se pkt. 5.2). Patienterne bør overvåges nøje med hensyn til sikkerhed og virkning under behandlingen med belumosudil.

#### *Ældre patienter ( $\geq 65$ år)*

Yderligere dosisjustering anbefales ikke hos ældre patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

REZUROCK sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter under 12 år og med en legemsvægt under 40 kg er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Til oral anvendelse.

De filmovertrukne tabletter skal synkes hele sammen med vand på omtrent samme tidspunkt hver dag, og i forbindelse med et måltid (se pkt. 5.2).

## **4.3 Kontraindikationer**

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

Patienter med svær nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) uden lever-GVHD (se pkt. 5.2).

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Kvinder i den fertile alder

Graviditetsstatus hos kvinder i den fertile alder skal bekræftes, inden behandlingen med belumosudil påbegyndes, og kvinderne skal anvende sikker kontraception under behandlingen med belumosudil og i mindst én uge efter den sidste dosis af belumosudil.

Hvis der opstår graviditet under behandlingen med belumosudil, skal der foretages en individuel risk/benefit-vurdering, og der skal ydes omhyggelig rådgivning vedrørende potentielle risici for fosteret (se pkt. 4.6). Patienten skal informeres om den potentielle fare for fosteret.

### Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder

Under behandlingen med belumosudil skal mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder rådgives om, at deres kvindelige partnere bør undgå at blive gravide, og om de potentielle risici for et foster.

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med belumosudil og i én uge efter den sidste dosis af belumosudil (se pkt. 4.6).

### Amning

Amning skal ophøre under behandlingen og i mindst én uge efter den sidste dosis af belumosudil (se pkt. 4.6).

### Fertilitet

Baseret på testikulære fund og påvirkninger af sæden observeret hos rotter og hunde i dyrestudier, kan belumosudil forringe fertiliteten hos mænd (se pkt. 4.6).

### Hepatotoksicitet

Der blev observeret stigninger i leverfunktionsprøver i kliniske studier med belumosudil, dette forekom generelt tidligt under behandlingen, og forekomsten aftog herefter (se pkt. 4.8). Der skal udføres leverfunktionsprøver før behandlingen påbegyndes og mindst én gang om måneden under behandlingen, og dosis skal justeres ved grad  $\geq 2$ -toksiciteter (se pkt. 4.2).

### CYP3A4- og P-gp-substrater

Belumosudil er en hæmmer af både CYP3A4 og P-gp. Samtidig administration med lægemidler, der er substrater af både CYP3A4 og P-gp (f.eks. tacrolimus, sirolimus), kan resultere i en øgning af deres koncentrationer (se pkt. 4.5). Dosisjusteringer kan derfor være påkrævet i overensstemmelse med oplysningerne i den pågældende produktinformation. Der anbefales tæt terapeutisk lægemiddelmonitorering indtil *steady-state* nås.

### Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Effekt af CYP3A-induktorer på belumosudil

Samtidig administration af gentagne doser af rifampicin (en potent CYP3A4-induktor) nedsatte belumosudils  $C_{\max}$  med 59 % og AUC med 72 %. Samtidig administration af potente CYP3A4-induktorer (f.eks. carbamazepin, phenytoin, rifampin [rifampicin], perikon [*Hypericum perforatum*]) med belumosudil kan nedsætte eksponeringen for belumosudil, hvilket kan reducere virkningen. Samtidig administration af potente CYP3A4-induktorer anbefales ikke. Hvis samtidig administration imidlertid er påkrævet, bør dosis af belumosudil øges til 200 mg to gange dagligt. Det anbefales at genoptage belumosudil 200 mg-dosis én gang dagligt inden for 1 dag efter den sidste administration af den potente CYP3A-induktor.

Samtidig administration af moderate CYP3A4-induktorer, f.eks. efavirenz, forventes at have en mindre effekt på belumosudil sammenlignet med potente CYP3A4-induktorer. Samtidig administration af moderate CYP3A4-induktorer med belumosudil kan øge eksponeringen for belumosudil. Dosisjustering anbefales ikke.

### Effekt af protonpumpehæmmere på belumosudil

Samtidig administration af gentagne doser rabeprazol nedsatte belumosudils  $C_{\max}$  med 87 % og AUC med 80 %. Samtidig administration af gentagne doser omeprazol nedsatte belumosudils  $C_{\max}$  med 68 % og AUC med 47 %. Samtidig administration af protonpumpehæmmere med belumosudil kan nedsætte eksponeringen for belumosudil, hvilket kan reducere virkningen. Derfor bør dosis af belumosudil øges til 200 mg to gange dagligt.

### Effekt af andre mavesyrereducerende midler på belumosudil

Samtidig administration af belumosudil med andre mavesyrereducerende midler (f.eks. H<sub>2</sub>-antagonister og antacida) end protonpumpehæmmere kan nedsætte eksponeringen for belumosudil. Dosisjustering anbefales ikke. Det anbefales at tage belumosudil 2 timer før eller 12 timer efter det mavesyrereducerende middel.

### Effekt af belumosudil på andre lægemidler

Belumosudil er en hæmmer af OATP1B1 og BCRP. Samtidig administration af belumosudil (200 mg én gang dagligt) øgede AUC og  $C_{\max}$  af rosuvastatin (substrat af OATP1B1 og BCRP) med henholdsvis 4,4 gange og 3,6 gange. Samtidig administration af belumosudil med substraterne OATP1B1 og BCRP anbefales ikke, da koncentrationsændringer kan føre til alvorlige toksiciteter. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, bør dosen/doserne af OATP1B1- og BCRP-substraterne nedsættes i overensstemmelse med oplysningerne i den pågældende produktinformation.

Belumosudil er en hæmmer af P-gp. Samtidig administration af belumosudil (200 mg én gang dagligt) øgede AUC og  $C_{\max}$  af dabigatran (substrat af P-gp) med henholdsvis 2,1 gange og 2,4 gange. Samtidig administration af belumosudil med substrater af P-gp anbefales ikke, da små koncentrationsændringer kan føre til alvorlige toksiciteter. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, bør dosen/doserne af P-gp-substraterne nedsættes i overensstemmelse med oplysningerne i den pågældende produktinformation.

Belumosudil er en hæmmer af UGT1A1. Samtidig administration af belumosudil (200 mg én gang dagligt) med raltegravir (substrat af UGT1A1) nedsatte eksponering for raltegravir-glucoronid med 40 %.

Samtidig administration af belumosudil og UGT1A1-følsomme substrater anbefales ikke, da små koncentrationsændringer kan føre til alvorlige toksiciteter. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, bør dosen/doserne af UGT1A1-substraterne nedsættes i overensstemmelse med oplysningerne i den pågældende produktinformation.

### CYP1A2-, CYP2C19- og CYP3A4-substrater

*In vitro*-fund har vist, at belumosudil er en reversibel og tidsafhængig hæmmer af CYP1A2 og CYP3A4/5, og en tidsafhængig hæmmer af CYP2C19.

Klinisk hæmning af disse CYP-enzymers ved tilstedeværelse af belumosudil kan ikke udelukkes ved den anbefalede dosis på 200 mg én gang dagligt. Samtidig administration af belumosudil med følsomme substrater af disse enzymer anbefales ikke, da små koncentrationsændringer kan føre til alvorlige toksiciteter. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, bør dosen/doserne nedsættes i overensstemmelse med oplysningerne i den pågældende produktinformation.

### Tacrolimus og sirolimus

Belumosudil er en hæmmer af både CYP3A4 og P-gp. Samtidig administration af belumosudil med lægemidler, der er substrater for både CYP3A4 og P-gp (f.eks. tacrolimus, sirolimus), kan resultere i en signifikant øgning af deres koncentrationer. Der anbefales tæt terapeutisk lægemiddelmonitorering indtil *steady-state* nås (se pkt. 4.4).

## Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med belumosudil og i mindst én uge efter den sidste dosis af belumosudil (se pkt. 4.4 og 5.3).

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med belumosudil og i én uge efter den sidste dosis af belumosudil (se pkt. 4.4).

#### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af belumosudil til gravide kvinder.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). REZUROCK er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). REZUROCK anbefales ikke til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

#### Amning

Det er ukendt, om belumosudil/metabolitter udskilles i modermælk hos dyr eller mennesker. En risiko for det ammende barn kan ikke udelukkes. Amning er kontraindiceret (se pkt. 4.3) under behandlingen med REZUROCK og i mindst én uge efter den sidste dosis (se pkt. 4.4).

#### Fertilitet

Der foreligger ingen humane data til bestemmelse af potentielle påvirkninger af fertiliteten hos mænd og kvinder.

Toksicitetsstudier med gentagne doser af belumosudil hos rotter viste bivirkninger af generel toksicitet, der kom til udtryk som lav legemsvægt, hvilket kan føre til nedsat fertilitet hos kvinder (se pkt. 5.3).

Baseret på testikulære fund og påvirkninger af sæden observeret hos rotter i dyrestudier, kan belumosudil forringe fertiliteten hos mænd (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

REZUROCK påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det kan forårsage træthed eller svimmelhed (se pkt. 4.8). Hvis patienter oplever lignende symptomer, anbefales det ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger var træthed (20,2 %), diarré (12,8 %), kvalme (11,7 %), hovedpine (10,6 %), opkastning (8,5 %), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) (7,4 %), forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) (5,3 %) og forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT) (4,3 %).

De mest almindelige grad 3 eller 4 bivirkninger var pneumoni, hypoksi og diarré (hver 2,1 %).

Alvorlige bivirkninger var pneumoni (2,1 %) og cellulitis, infektion i tyktarmen, periorbital cellulitis, stafylokok-bakteriæmi, øvre luftvejsinfektion, hypoksi, lungeemboli, diarré, kvalme, tungedysplasi, opkastning og multipel organ dysfunktionssyndrom (hver 1,1 %).

Den mest almindelige bivirkning, der førte til seponering af behandlingen, var kvalme (2,1 %).

Bivirkninger, der førte til dosisafbrydelse, forekom hos 14,9 % af patienterne og var kvalme (2,1 %) og gastroenteritis, infektion i tyktarmen, periorbital cellulitis, pneumoni, forhøjet ALAT, forhøjet kreatinfosfokinase i blodet, forhøjet GGT, forhøjet procalcitonin, diarré, opkastning, træthed, lungeemboli, neutropeni, artralgi, perifer neuropati og bulløs dermatitis (hver 1,1 %).

Langtidssikkerhedsdata ud over 12 måneder viste, at 13,8 % af patienterne i gruppen, som fik 200 mg én gang dagligt, oplevede mindst én relateret bivirkning. De hyppigst observerede relaterede bivirkninger var diarré (4,3 %), øvre luftvejsinfektion (2,1 %), kvalme (2,1 %) og vægttab (2,1 %).

#### Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 2 viser hyppighedskategorien for bivirkninger rapporteret i alle ikke-blindede kliniske studier med belumosudil 200 mg én gang dagligt hos 94 patienter. Den mediane behandlingsvarighed var 9,18 måneder (interval 0,46 til 83,75 måneder).

Hyppigheden er defineret ved brug af følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 2: Bivirkninger**

Bivirkninger	Alle sværhedsgrader hyppighedskategori	Alle grader (%)	Grad 3-4 (%)
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>			
Øvre luftvejsinfektion	Almindelig	4 (4,3)	0
Pneumoni	Almindelig	2 (2,1)	2 (2,1)
Cellulitis	Almindelig	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastroenteritis	Almindelig	1 (1,1)	0
Infektion i tyktarmen	Almindelig	1 (1,1)	0
Nasofaryngitis	Almindelig	1 (1,1)	0
Periorbital cellulitis	Almindelig	1 (1,1)	0
Sinusitis	Almindelig	1 (1,1)	1 (1,1)
Stafylokok-bakteriæmi	Almindelig	1 (1,1)	0
<b>Blod og lymfesystem</b>			
Anæmi	Almindelig	3 (3,2)	0
Neutropeni	Almindelig	1 (1,1)	1 (1,1)
<b>Det endokrine system</b>			
Hypothyreose	Almindelig	2 (2,1)	0
<b>Metabolisme og ernæring</b>			
Nedsat appetit	Almindelig	6 (6,4)	1 (1,1)
Hyperglykæmi	Almindelig	4 (4,3)	0
Hypofosfatæmi	Almindelig	2 (2,1)	0
Hyperlipidæmi	Almindelig	2 (2,1)	0
<b>Nervesystemet</b>			

Hovedpine	Meget almindelig	10 (10,6)	0
Perifer neuropati	Almindelig	4 (4,3)	0
Svimmelhed	Almindelig	2 (2,1)	0
Paræstesi	Almindelig	2 (2,1)	0
Migræne	Almindelig	1 (1,1)	0
<b>Vaskulære sygdomme</b>			
Hypertension	Almindelig	2 (2,1)	1 (1,1)
Hypotension	Almindelig	1 (1,1)	1 (1,1)
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>			
Dyspnø	Almindelig	6 (6,4)	1 (1,1)
Hoste	Almindelig	2 (2,1)	0
Hypoksi	Almindelig	2 (2,1)	2 (2,1)
Lungeemboli	Almindelig	2 (2,1)	1 (1,1)
<b>Mave-tarm-kanalen</b>			
Kvalme	Meget almindelig	11 (11,7)	1 (1,1)
Diarré	Meget almindelig	12 (12,8)	2 (2,1)
Opkastning	Almindelig	8 (8,5)	1 (1,1)
Forstoppelse	Almindelig	5 (5,3)	1 (1,1)
Abdominal smerter	Almindelig	2 (2,1)	0
Abdominal udspiling	Almindelig	2 (2,1)	0
Abdominalt ubehag	Almindelig	2 (2,1)	0
Tungedysplasi	Almindelig	1 (1,1)	0
<b>Hud og subkutane væv</b>			
Pruritus	Almindelig	1 (1,1)	0
Udslæt	Almindelig	1 (1,1)	0
Bulløs dermatitis	Almindelig	1 (1,1)	0
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			
Rygsmertter	Almindelig	3 (3,2)	0
Muskelspasmer	Almindelig	2 (2,1)	0
Artralgi	Almindelig	2 (2,1)	0
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			
Træthed	Meget almindelig	19 (20,2)	1 (1,1)
Perifert ødem	Almindelig	3 (3,2)	0
Pyreksi	Almindelig	2 (2,1)	0
Utilpashed	Almindelig	1 (1,1)	0
Lokaliseret ødem	Almindelig	1 (1,1)	0
Multipel organdysfunktionssyndrom	Almindelig	1 (1,1)	1 (1,1)
Hævelse	Almindelig	1 (1,1)	0
<b>Undersøgelser</b>			
Forhøjet aspartataminotransferase	Almindelig	7 (7,4)	1 (1,1)
Forhøjet alaninaminotransferase	Almindelig	5 (5,3)	1 (1,1)
Forhøjet gamma-glutamyltransferase	Almindelig	4 (4,3)	1 (1,1)
Vægttab	Almindelig	3 (3,2)	0
Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	Almindelig	3 (3,2)	0
Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet	Almindelig	3 (3,2)	1 (1,1)
Nedsat trombocytal	Almindelig	2 (2,1)	0

Forhøjet kreatinin i blodet	Almindelig	2 (2,1)	0
Nedsat lymfocytaltal	Almindelig	2 (2,1)	0
Nedsat antal hvide blodceller	Almindelig	2 (2,1)	1 (1,1)
Forhøjet konjugeret bilirubin	Almindelig	1 (1,1)	0
Forhøjet procalcitonin	Almindelig	1 (1,1)	0

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Stigning i leverenzzymer*

ASAT, ALAT og GGT steg inden for den første måned af behandlingen med belumosudil, herefter aftog forekomsten. For anbefalinger vedrørende dosisjustering efter forhøjelse af leverenzzymer, se pkt. 4.2. For anbefalinger vedrørende overvågning af leverenzzymer, se pkt. 4.4.

#### *Hæmatologiske reaktioner*

Anæmi (alle sværhedsgrader) forekom hos 12,5 % af patienterne og grad  $\geq 3$  anæmi forekom hos 4,2 % af patienterne. Der var ingen konsistente forskelle i tiden til første forekomst af anæmi på tværs af dosisgrupperne i den samlede analyse. Den højeste forekomst af anæmi sås mellem 3 og < 6 måneder. Det enkeltstående tilfælde af svær neutropeni forekom på dag 253, dvs. ca. 8 måneder efter påbegyndelse af behandling med belumosudil. Se anbefalinger vedrørende dosisjusteringer i tilfælde af bivirkninger under pkt. 4.2.

### Nedsat nyrefunktion

Der var ingen forskel i hyppigheden af bivirkninger hos patienter med mild og moderat cGVHD, når de blev evalueret baseret på normal nyrefunktion samt mild og moderat nedsat nyrefunktion. For patienter med svær cGVHD blev der observeret en højere forekomst af bivirkninger hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med mild nedsat nyrefunktion eller normal nyrefunktion.

### Pædiatrisk population

Der er begrænset erfaring hos unge. I alt tre unge patienter (2 i gruppen, som fik 200 mg én gang dagligt, og 1 i gruppen, som fik 200 mg to gange dagligt) fik belumosudil i KD025-213-studiet. 112 unge, som har fået behandling med belumosudil efter markedsføring og efter særlig udleveringstilladelse (*compassionate use*), indberettede sikkerhedsinformation. De hyppigst rapporterede bivirkninger var kvalme (4,6 %) og hovedpine (2,8 %). Belumosudils sikkerhedsprofil for pædiatriske patienter (i alderen  $\geq 12$  år) med cGVHD var, når det kom til type, art og sværhedsgrad, i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for voksne patienter.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen kendt antidot mod overdosering med belumosudil. Der er blevet administreret enkelt-doser på op til 1.000 mg med acceptabel tolerabilitet hos raske frivillige. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for tegn eller symptomer på bivirkninger, og der skal omgående iværksættes relevante understøttende foranstaltninger.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, selektive immunsuppressiva,  
ATC-kode: L04AA48

#### Virkningsmekanisme

Belumosudil er en selektiv Rho-associeret, *coiled-coil* indeholdende proteinkinase-2 (ROCK2)-hæmmer, der medierer signalveje involveret i immuncellefunktion og fibrotiske responser.

#### Farmakodynamisk virkning

##### *Kardiologisk elektrofysiologi*

Ved 2,2 gange den maksimale eksponering for den godkendte anbefalede dosis forlænger belumosudil ikke QT-intervallet i klinisk relevant grad.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *KD025-213-studiet*

KD025-213-studiet var et ikke-blindet fase 2-multicenterstudie af belumosudil til behandling af patienter med cGVHD. *Intent-to-treat* (ITT)-voksenpopulationen omfattede 156 patienter. Patienter i alderen 12 år og derover var egnede til at deltage i studiet, hvis de tidligere havde fået 2 til 5 linjer med systemisk behandling og krævede yderligere behandling. Egnede patienter fik en stabil dosis kortikosteroider i to uger før, de indtrådte i studiet. Patienterne blev randomiseret 1:1 til at få oralt administreret belumosudil 200 mg én gang dagligt eller 200 mg to gange dagligt. Patienterne blev ekskluderet fra studiet, hvis trombocytallet var  $< 50 \times 10^9/l$ , absolut neutrofilantal var  $< 1,5 \times 10^9/l$ , ASAT eller ALAT var  $> 3 \times ULN$ , total bilirubin var  $> 1,5 \times ULN$ , QTc(F) var  $> 480$  ms, eGFR var  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller FEV1 var  $\leq 39$  %.

Belumosudil blev føjet til fortsat brug af cGVHD-standardbehandlinger, såsom kortikosteroider, calcineurinhæmmere (CNI'er, cyclosporin eller tacrolimus), sirolimus, ECP og/eller topikal behandling eller inhalationsbehandling i henhold til institutionelle retningslinjer, hvis der var en eksisterende stabil dosis/plan ved indtrædelse i studiet. Midlertidige stigninger i kortikosteroid-dosering (op til 1 mg/kg/dag prednison ækvivalent) i op til 6 uger var tilladt ved opblussen af cGVHD. En forhøjet kortikosteroiddosis i  $> 6$  uger eller mere end 2 cGVHD-opblusninger i løbet af de første 6 måneders behandling med belumosudil blev betragtet som behandlingssvigt, dette gjaldt også for påbegyndelse af en ny systemisk behandling af cGVHD.

Blandt de voksne patienter, der var indrulleret i armen med 200 mg én gang dagligt (N = 78), var medianalderen 53 år (interval 21 til 77 år), 63 % var mænd og 85 % var hvide. Hovedparten (73 %) af patienterne havde svær cGVHD, hvoraf 81 % var refraktære over for deres seneste systemiske behandling før indrullering i studiet. De involverede organer ved *baseline* var hud (82 %), led/fascie (77 %), øjne (73 %), lunge (35 %), mund (53 %), oesophagus (30 %), øvre mave-tarm-kanal (18 %), nedre mave-tarm-kanal (9 %) og lever (13 %). 51 % af patienterne havde involvering af mindst 4 organer. De hyppigst samtidigt anvendte systemiske behandlinger, som patienterne tog i cyklus 1, dag 1 i KD025-213-studiet, var kortikosteroider, CNI'er (tacrolimus eller cyclosporin), sirolimus, MMF og ECP. Medianantallet af tidligere systemiske behandlingslinjer for cGVHD var 3,0. Studiet indrullerede også 2 unge patienter på hhv. 12 og 13 år i armen med 200 mg én gang dagligt.

Det primære virkningsendepunkt, som var samlet responsrate (ORR), blev defineret som andelen af forsøgspersoner, der opnåede enten et komplet respons (CR [resolution af alle manifestationer i hvert organ eller sted]) eller et delvist respons (PR [forbedring i mindst ét organ eller sted uden progression i noget andet organ eller sted]) ved enhver vurdering af respons efter *baseline* i henhold til 2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD. Sekundære endepunkter omfattede responsvarighed og tid til respons. Responser, herunder komplet respons, blev opnået på

tværs af alle involverede organer (hud, øjne, mund, oesophagus, øvre mave-tarm-kanal, nedre mave-tarm-kanal, lever, lunger og led/fascie). Resultater for ORR og vigtige sekundære endepunkter er anført i tabel 3.

**Tabel 3: Bedste samlede responsrate og andre virkningsresultater, ITT-voksenpopulation**

Variabel	Belumosudil 200 mg én gang dagligt (N = 78)
Samlet responsrate (%)	73,1
95 % KI af ORR (%)	61,8; 82,5
Komplet respons (%)	5,1
Delvist respons (%)	67,9
ORR ved 6 måneder (%)	43,6
95 % KI af ORR ved 6 måneder (%)	32,4; 55,3
#K-M responsvarighed (primær), median, uger (95 % CI)	23,9 (11,43; 50,43)
Tid til respons, median, uger (interval)	4,43 (3,7; 80,1)

Forkortelser: KI = konfidensinterval; ORR = samlet responsrate; K-M = Kaplan-Meier; NR = ikke nået; ITT = *intent-to-treat*

Bemærk: Dataskæringsdato: 2. september 2022

Bemærk: 2-sidet, præcist KI af ORR blev beregnet ved hjælp af Clopper-Pearson-metoden.

Bemærk: Populationen, der responderede, blev anvendt til responsvarighed og tid til respons.

Procentandelene er beregnet ud fra antallet af patienter i ITT-populationen.

# Responsvarighed (primær) er defineret som tiden fra første respons til forværring fra bedste respons (f.eks. CR til PR eller PR-LR), initiering af ny systemisk behandling eller død.

ORR er defineret som andelen af forsøgspersoner, som opnåede et komplet respons (CR) eller et delvist respons (PR) på et hvilket som helst tidspunkt i fravær af ny systemisk behandling af cGVHD i henhold til 2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD, og som vurderet af investigatorene.

### Pædiatrisk population

I alt 3 unge patienter blev behandlet med belumosudil 200 mg én gang dagligt i de kliniske interventionsstudier, og der blev observeret respons på belumosudil hos disse patienter. Belumosudils sikkerhed og virkning hos unge i alderen 12 til 18 år understøttes af evidens fra KD025-213-studiet.

I KD025-213-studiet blev to unge patienter behandlet med belumosudil 200 mg én gang dagligt. En af dem opnåede et delvist respons (PR). Patienten, der responderede, havde en tid til respons (TTR) på 53 dage og en responsvarighed (DOR) på 820 dage.

Baseret på forudsigelser ved brug af en farmakokinetisk model forventes virkningen og sikkerheden at være den samme hos unge og voksne patienter.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med belumosudil i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af kronisk graft-versus-host-sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

### Godkendelse under betingede omstændigheder

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Median  $T_{max}$  for belumosudil på tværs af studierne var ca. 3 timer. Efter en enkelt oral dosis belumosudil 200 mg var den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed (% variationskoefficient) 64 % (17 %).

### *Indvirkning af føde*

Hos raske forsøgspersoner øgede administrationen af en enkelt dosis 200 mg belumosudil sammen med et måltid med højt fedt- og kalorieindhold (800 til 1.000 kilokalorier, hvor ca. 50 % af det samlede kalorieindhold i måltidet stammede fra fedt) belumosudils  $C_{max}$  2,25 gange i forhold til administration i fastende tilstand og AUC 2 gange i forhold til administration i fastende tilstand. Median  $T_{max}$  blev forsinket 0,5 timer.

Baseret på farmakokinetisk populationsmodellering var gennemsnitlig *steady-state* AUC (% variationskoefficient) hos patienter med cGVHD, der fik 200 mg én gang dagligt administreret med føde, 18.800 (33 %) t•ng/ml. Gennemsnitlig *steady-state*  $C_{max}$  var 2.230 (31 %) ng/ml. *Steady-state*-koncentrationer af belumosudil blev opnået med en akkumuleringsratio på 1,2 ved administration én gang dagligt.

### Fordeling

Baseret på farmakokinetisk populationsmodellering blev farmakokinetikken beskrevet ved brug af en to-kompartimentmodel med en gennemsnitlig fordelingshalveringstid på 1,57 timer (78 %). Belumosudils gennemsnitlige (% variationskoefficient, CV) tilsyneladende fordelingsvolumen af det centrale kompartiment var 35,8 l (93 %). Bindingen til human serumalbumin var 99,9 % og bindingen til humant  $\alpha$ 1-syre-glycoprotein var 98,6 % *in vitro*.

### Biotransformation

Baseret på *in vitro*-vurdering var CYP3A4 den dominerende CYP-isoform, der var ansvarlig for metabolismen af belumosudil, selvom CYP2C8, CYP2D6 og UGT1A9 bidrog i mindre grad.

### Elimination

Resultater fra farmakokinetisk populationsmodellering hos cGVHD-patienter viste, at belumosudils gennemsnitlige eliminationshalveringstid (% variationskoefficient, CV) var 32,9 timer (15 %). Belumosudils gennemsnitlige (% CV) tilsyneladende clearance hos patienter var 12,5 l/time (38 %).

Resultaterne fra studiet af human massebalance viste, at fækal udskillelse er den primære udskillelsesvej (85 % af dosis). Af den dosis, der blev genfundet i fæces, var 30 % belumosudil-moderstof. Mindre end 5 % af dosis blev genfundet i urinen.

### Linearitet/non-linearitet

Hos raske forsøgspersoner synes eksponeringen for belumosudil ( $C_{max}$  og AUC) at være en smule større end dosisproportional i dosisintervallet fra 20 til 500 mg én gang dagligt, men mindre end dosisproportional for doser over 500 mg. Hos forsøgspersoner med cGVHD er stigningen i eksponering mellem 200 og 400 mg omtrent proportional.

### Særlige populationer

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse blev der ikke observeret klinisk relevante forskelle i belumosudils farmakokinetik med hensyn til alder (20 til 77 år), race, køn eller vægt (38,6 til 143 kg).

### Nedsat nyrefunktion

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse blev der ikke observeret klinisk relevante forskelle i belumosudils farmakokinetik hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion. Svær nedsat nyrefunktion er ikke blevet undersøgt.

### Nedsat leverfunktion

Ændringer i eksponeringen for belumosudil, efter en enkelt dosis på 200 mg belumosudil, hos forsøgspersoner uden lever-GVHD med varierende grader af nedsat leverfunktion baseret på Child-Pugh-score i forhold til forsøgspersoner med normal leverfunktion er vist i tabel 4.

**Tabel 4: Effekt af varierende grader af nedsat leverfunktion på eksponeringen for belumosudil**

Kategori af nedsat leverfunktion	Ændring i eksponering for belumosudil hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion			
	Total (frie + bundne) koncentrationer		Frie koncentrationer	
	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>max</sub>	AUC
Mild (Child-Pugh A)	1,2 gange stigning	1,4 gange stigning	14 % fald	19 % fald
Moderat (Child-Pugh B)	6 % fald	1,5 gange stigning	12 % fald	1,4 gange stigning
Svær (Child-Pugh C)	1,3 gange stigning	4,2 gange stigning	5,4 gange stigning	16 gange stigning

### Pædiatrisk population

Der blev ikke observeret tegn på farmakokinetiske forskelle hos tre unge patienter, fra hvem der var sparsomme tilgængelige farmakokinetiske data.

## 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I studier med gentagne doser blev der observeret toksicitet ved gennemsnitlige plasmakoncentrationer af belumosudil under eller tilsvarende den forventede eksponering hos mennesker, og i studier af reproduktionstoksicitet blev der observeret toksicitet under den forventede eksponering hos mennesker.

Der blev ikke påvist tegn på en speciel risiko for mennesker med hensyn til sikkerhedsfarmakologi eller genotoksicitet i *in vitro*- og *in vivo*-studier.

### Toksicitet efter gentagne doser

I studier med gentagne orale doser hos rotter og hunde omfattede bivirkningerne, der blev observeret hos den ene eller begge arter, toksicitet i mave-tarm-kanalen (emesis, løs afføring og/eller unormalt sort indhold, øget spyttproduktion), leveren (forhøjede leverenzymmer, hypertrofi/øget organvægt og kolestase/inflammation), nyren (forhøjet urinstof-nitrogen i blodet, tubulære forandringer, pigmentering, intracellulære proteindråber i epitelet), blod og lymfesystemet (regenerativ anæmi, lymfocytdepletering i milt eller thymus) og reproduktionssystemet.

### Nedsat fertilitet

Hos hanrotter og hanhunde omfattede toksiciteter lavere bitestikel- og testikelvægt forbundet med unormale fund ved sædcelleundersøgelser, såsom multifokal bilateral degeneration af sædceller i bitestikler og testikler og multinukleære spermatider i testiklerne, nedsat motilitet og nedsat antal sædceller. I studier med gentagne doser var ændringerne reversible hos hunde, men de var ikke fuldstændig reversible hos rotter.

Hos hunrotter blev der observeret lavere uterusvægt, som korrelerede med uterin/cervikal hypoplasi og reduceret follikeludvikling i ovarierne i forbindelse med ugunstigt vægttab. Disse ændringer var reversible.

### Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Bivirkninger hos hunrotter (behandlet med belumosudil eller ubehandlede, men parret med behandlede hanner) omfattede øget forekomst af præ- og post-implantationstab, nedsat antal levedygtige embryoer og føtale misdannelser, herunder manglende anus og hale, omphalocele og kuppelformet hoved.

Hos kaniner blev der observeret maternel toksicitet og embryoføtale udviklingsmæssige påvirkninger (herunder spontan abort, øget forekomst af post-implantationstab, nedsat procentdel levende fostre og nedsat fostervægt og skeletale/ydre misdannelser).

### Karcinogenicitet

Der blev ikke rapporteret karcinogene påvirkninger hos transgene mus.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Hypromellose  
Croscarmellosenatrium  
Magnesiumstearat  
Silica, kolloid vandfri

#### Tabletovertræk

Polyvinylalkohol (E 1203)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol (E 1521)  
Talcum (E 553b)  
Jernoxid, gul (E 172)

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Højdensitets polyethylen (HDPE)-beholder med et børnesikkert låg af polyethylen og et silicagel-tørremiddel.

Pakningsstørrelser: 28 eller 30 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrig

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse:

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE  
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER  
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSUR'er hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

## **E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER USTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Tidsfrist</b>
For at bekræfte effekten og sikkerheden af Rezurock hos voksne og pædiatriske patienter (i alderen 12 år og derover med en legemsvægt på mindst 40 kg) med cGVHD, når andre lægemidler godkendt til anvendelse ved cGVHD giver begrænset klinisk fordel eller ikke er egnede, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater af studie EFC22965, et fase III, randomiseret, åbent, multicenter studie af belumosudil versus bedste tilgængelige behandling i henhold til en aftalt protokol.	Q4 2029

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

REZUROCK 200 mg filmovertrukne tabletter  
belumosudil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder belumosudilmesylat svarende til 200 mg belumosudil.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Tørremidlet må ikke sluges.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rezurock 200 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

REZUROCK 200 mg filmovertrukne tabletter  
belumosudil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder belumosudilmesylat svarende til 200 mg belumosudil.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/26/2015/001 28 tabletter

EU/1/26/2015/002 30 tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Rezurock 200 mg fillovertrukne tabletter belumosudil

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rezurock
3. Sådan skal du tage Rezurock
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Rezurock indeholder det aktive stof belumosudil, som tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes for immunsuppressiva.

Rezurock anvendes til behandling af voksne og unge (12 år og derover med en kropsvægt på mindst 40 kg) med kronisk *graft-versus-host*-sygdom (GVHD), når andre behandlingsmuligheder giver begrænset klinisk effekt, ikke er egnede eller er udtømt.

Kronisk GVHD kan forekomme uger til måneder efter, du har fået en knoglemarvs- eller stamcelletransplantation. Cellerne, der er blevet transplanteret fra donoren (graft (giveren)) angriber kroppen (host (værten)), hvilket forårsager inflammation (betændelseslignende tilstand) og skade på mange organer, såsom huden, leveren eller fordøjelsessystemet.

Det aktive stof i Rezurock, belumosudil, virker ved at blokere et enzym (protein), der kaldes for ROCK2, som er involveret i, hvordan dit immunsystem (kroppens naturlige forsvarssystem) virker. Dette mindsker inflammation og yderligere skade på organerne.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rezurock

##### Tag ikke Rezurock

- hvis du er allergisk over for belumosudil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rezurock (angivet i punkt 6).
- hvis du er gravid eller ammer.
- hvis du har svære leverproblemer uden lever-GVHD.

Hvis du er usikker på, om noget af det ovenstående gælder for dig, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rezurock.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rezurock, hvis du:

- er gravid eller planlægger at blive gravid, da Rezurock kan skade det ufødte barn (se afsnittet "Graviditet, amning, frugtbarhed og prævention").
- ammer eller planlægger at amme, da Rezurock måske kan forårsage alvorlige bivirkninger hos barnet, der ammes (se afsnittet "Graviditet, amning, frugtbarhed og prævention").
- har nogen problemer med leveren. Du skal have foretaget blodprøver før og under behandlingen med Rezurock, herunder prøver for at overvåge hvor godt din lever virker.
- tager andre lægemidler (se afsnittet "Brug af andre lægemidler sammen med Rezurock").

### **Børn**

Børn under 12 år eller med en kropsvægt under 40 kg må ikke få Rezurock, da Rezurock ikke er blevet undersøgt hos børn i denne aldersgruppe.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Rezurock**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Rezurock kan påvirke den måde, som andre lægemidler virker på, og andre lægemidler kan påvirke den måde, som Rezurock virker på.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler, da det kan være nødvendigt, at lægen ændrer dosen af disse lægemidler eller dosen af Rezurock.

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af Rezurock ved at reducere mængden af Rezurock i blodet:

- Rifampin (anvendes mod tuberkulose).
- Protonpumpehæmmere, såsom omeprazol eller rabeprazol (anvendes til at nedsætte syreproduktionen i mavesækken).
- Andre mavesyre reducerende midler (anvendes til at nedsætte syreproduktionen i mavesækken).

Rezurock kan øge risikoen for bivirkninger med disse lægemidler, da det kan øge mængden af disse lægemidler i blodet:

- Statiner, såsom rosuvastatin (anvendes til at sænke kolesterolniveauet).
- Dabigatran (anvendes til at forhindre dannelse af blodpropper i kroppen).
- Raltegravir (mod hiv).
- Sirolimus eller tacrolimus (anvendes til at forhindre *graft-versus-host-sygdom*).

Hvis du er usikker på, om noget af det ovenstående gælder for dig, skal du kontakte lægen, før du tager Rezurock.

Du må aldrig starte på behandling med et nyt lægemiddel, mens du tager Rezurock, uden først at drøfte det med lægen. Dette gælder både lægemidler på recept, håndkøbslægemidler og naturlægemidler eller alternative midler.

Lav en liste over alle de lægemidler, du tager, og vis den til lægen og apotekspersonalet, når du får ordineret/udleveret et nyt lægemiddel.

### **Brug af Rezurock sammen med mad**

Rezurock skal tages sammen med mad. Se punkt 3.

## **Graviditet, amning, frugtbarhed og prævention**

Kontakt omgående lægen, hvis du er gravid, tror du er gravid eller hvis du ammer. Hvis du planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

### Graviditet

Du må ikke tage Rezurock under graviditeten, da Rezurock kan skade dit ufødte barn. Lægen vil undersøge, om du er gravid, før du starter på behandlingen. Hvis du bliver gravid, mens du tager Rezurock, skal du omgående kontakte lægen.

### Prævention

Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, vil lægen undersøge, om du er gravid, før du starter på behandlingen med Rezurock. Dette skyldes, at Rezurock kan skade et ufødt barn. Du skal anvende en sikker præventionsmetode under behandlingen med Rezurock og i mindst én uge efter den sidste dosis.

Hvis du er en mand, og du har en partner, som kan blive gravid, skal din partner undgå graviditet, mens du tager Rezurock. Du skal anvende en sikker præventionsmetode under behandlingen med Rezurock og i mindst én uge efter den sidste dosis.

Tal med lægen om, hvilke præventionsmetoder der passer bedst til dig, mens du bliver behandlet med Rezurock.

### Amning

Du må ikke amme under behandlingen med Rezurock og i mindst én uge efter den sidste dosis. Rezurock kan være skadeligt for barnet, der ammes.

### Fertilitet

Baseret på dyrestudier, kan Rezurock forårsage midlertidig nedsat frugtbarhed.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Hvis du oplever træthed eller svimmelhed, efter du har taget Rezurock, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **Rezurock indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Rezurock**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Den anbefalede dosis for voksne og unge (i alderen 12 år og derover, der vejer mindst 40 kg) er én tablet (indeholdende 200 mg belumosudil), som skal tages oralt (gennem munden) én gang dagligt på samme tidspunkt hver dag.

Tabletten skal synkes hel sammen med vand og i forbindelse med et måltid.

Lægen kan øge din dosis af Rezurock, hvis du også tager nogle bestemte lægemidler, der kan påvirke den måde, som belumosudil virker på.

Lægen kan bede dig om at stoppe med at tage Rezurock i et stykke tid eller stoppe behandlingen permanent, afhængigt af hvor godt du tåler behandlingen.

### **Varighed af behandlingen**

Du skal fortsætte med behandlingen, indtil lægen fortæller dig, at du skal stoppe.

### **Hvis du har taget for meget Rezurock**

Hvis du har taget for meget Rezurock, skal du omgående kontakte lægen eller tage til den nærmeste skadestue. Tag lægemiddelpakningen med.

### **Hvis du har glemt at tage Rezurock**

Hvis du glemmer at tage en dosis af Rezurock, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det på samme dag, men kun hvis:

- du tager Rezurock én gang dagligt og det er mindre end 12 timer siden, du skulle have taget din dosis
- du tager Rezurock to gange dagligt og det er mindre end 6 timer siden, du skulle have taget din dosis

Efter du har taget den glemte dosis, skal du tage den næste dosis af Rezurock på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du glemmer at tage en dosis af Rezurock, skal du ikke tage den, hvis

- du tager Rezurock én gang dagligt og det er mere end 12 timer siden, du skulle have taget din dosis
- du tager Rezurock to gange dagligt og det er mere end 6 timer siden, du skulle have taget din dosis

I disse tilfælde skal du springe den glemte dosis over, og tage den næste dosis af Rezurock på det sædvanlige tidspunkt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du kaster op, efter du har taget Rezurock**

Hvis du kaster op, efter du har taget Rezurock, må du ikke tage en ny dosis af Rezurock. Tag den næste dosis af Rezurock på det sædvanlige tidspunkt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle bivirkninger kan være alvorlige.

### **Alvorlige bivirkninger**

**Fortæl det omgående til lægen**, hvis du oplever nogen af følgende almindelige alvorlige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Hoste, brystmerter, åndenød, feber. Dette kan være symptomer på lungebetændelse.
- Følelse af ikke at kunne trække vejret eller tænke ordentligt. Dette kan være tegn på hypoksi (iltmangel).
- Inflammation (betændelseslignende tilstand) i underhuden. Dette kan være et symptom på cellulitis.
- Mavesmerter, diarré, feber. Dette kan være symptomer på betændelse i tyktarmen.
- Betændelse der påvirker øjenlågene og den omkringliggende hud. Dette kan være symptomer på bindevævsbetændelse omkring øjet.
- Feber, kulderystelser, lavt blodtryk. Dette kan være symptomer på stafylokok-bakteriæmi (infektion i blodet).
- Almindelig forkølelse, infektion i næsen eller halsen (infektion i de øvre luftveje)
- Åndenød og brystmerter. Dette kan være symptomer på en lungeemboli (blodprop i en blodåre i lungerne).

- Diarré
- Kvalme
- Sår på tungen, som ikke heler, kan være et tegn på unormale celler (som kan udvikle sig til kræft). Dette kan være et symptom på celleforandringer i tungen.
- Opkastning
- Følelse af kraftsløshed, opkastning, feber, kulderystelser, forvirring, hurtig hjerterytme. Dette kan være symptomer på, at to eller flere af kroppens organer ikke fungerer normalt (multiorgandysfunktionssyndrom)

### **Andre bivirkninger**

Andre mulige bivirkninger omfatter nedenstående bivirkninger. Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du kontakte lægen.

### **Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Hovedpine
- Voldsom træthed

### **Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Lavt antal røde blodceller (anæmi)
- Lavt stofskifte (hypothyreose)
- Nedsat appetit
- Højt blodsukker (hyperglykæmi)
- Lavt indhold af fosfat i blodet (hypofosfatæmi)
- Højt indhold af fedt i blodet (hyperlipidæmi)
- Nerveskade i armene og benene (perifer neuropati)
- Svimmelhed
- Føleforstyrrelser, såsom følelsesløshed, snurren, prikken eller stikken (paræstesi)
- Højt blodtryk (hypertension)
- Pludselig åndenød eller vejrtrækningsbesvær (dyspnø)
- Hoste
- Forstoppelse
- Mavesmerter
- Udspilet mave
- Ubehag i maven
- Rygsmerter
- Muskelspasmer
- Ledsmerter (artragi)
- Hævelse især af anklerne og fødderne (perifert ødem)
- Feber
- Unormal leverfunktionsprøve
- Vægttab
- Forhøjet mængde af kreatinfosfokinase, som er et enzym (protein), der frigives til blodet, når en muskel beskadiges
- Nedsat mængde af blodplader, som er komponenter, der hjælper blodet med at størkne
- Forhøjet mængde af kreatinin, som er et tegn på forværring af nyreproblemer
- Nedsat antal lymfocytter i blodet (en type af hvide blodceller)
- Nedsat antal hvide blodlegemer
- Mavesmerter, diarré, feber. Dette kan være symptomer på betændelse i tarmen.
- Betændelse i næse og hals
- Bihulebetændelse
- Hovedpine (migræne)
- Lavt blodtryk
- Kløe
- Udslæt
- Betændelse i huden med store blærer (Bulløs dermatit)
- Almen utilpashed
- Lokal hævelse

- Gulfarvning af hud og øjne (forhøjet niveau af bilirubin i blodet)
- Forhøjet mængde af procalcitonin (et protein) i blodet, som kan tyde på infektion.

Lægen vil måske ændre din dosis af Rezurock, eller stoppe behandlingen med Rezurock midlertidigt eller permanent, hvis du får visse bivirkninger.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Rezurock indeholder:**

Aktivt stof: belumosudil (som mesylat). Hver tablet indeholder 200 mg belumosudil.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne: cellulose, mikrokrystallinsk; hypromellose; croscarmellosenatrium; magnesiumstearat; silica, kolloid vandfri.

Tabletovertræk: polyvinylalkohol (E 1203); titandioxid (E 171); macrogol (E 1521); talcum (E 553b); jernoxid, gul (E 172).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Rezurock filmovertrukne tabletter er lysegule til gule, ovale tabletter, præget med "KDM" på den ene side og "200" på den anden side.

Rezurock fås i en plasticbeholder med børnesikret låg i en pakningsstørrelse på 28 eller 30 filmovertrukne tabletter. Beholderen indeholder tørremiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

**BILAG IV**  
**KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**  
**UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE**  
**LÆGEMIDDELAGENTUR**

### **Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:**

- **Markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.