

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REZUROCK 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Belumosudilmesilat, entsprechend 200 mg Belumosudil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Blassgelbe bis gelbe, ovale Tablette mit der Prägung „KDM“ auf der einen Seite und „200“ auf der anderen Seite, mit den Abmessungen 7,4 × 14,8 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

REZUROCK wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD), wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung von cGvHD haben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg einmal täglich oral zu einer Mahlzeit.

Die Behandlung ist bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität empfohlen.

Vor Therapiebeginn müssen ein großes Blutbild und Leberfunktionstests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Einleitung der Behandlung mit Belumosudil bei Patienten mit Thrombozytenwerten $< 50 \times 10^9/l$ oder einer absoluten Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^9/l$ sollte unter engmaschiger Überwachung der Laborwerte und klinischer Beurteilung erfolgen.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Während der gesamten Behandlung müssen mindestens monatlich Leberfunktionstests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die empfohlenen Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
Hepatotoxizität	Grad 3 ALT oder AST (> 5 bis 20 × ULN) oder Grad 2 Bilirubin (> 1,5 bis 3 × ULN)	Behandlung bis zur Erholung auf ≤ Grad 1 aussetzen, dann Belumosudil in der empfohlenen Dosis wieder aufnehmen und Laborwerte auf Toxizität überwachen.
	Grad 4 ALT oder AST (> 20 × ULN) oder Grad ≥ 3 Bilirubin (> 3 × ULN)	Behandlung dauerhaft absetzen.
Andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 3	Behandlung bis zur Erholung auf ≤ Grad 1 aussetzen, dann Belumosudil in der empfohlenen Dosis wieder aufnehmen und auf Toxizität überwachen.
	Grad 4	Behandlung dauerhaft absetzen.

ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; ULN = obere Grenze des Normwerts (*upper limit of normal*)

* Grad 1 ist leicht, Grad 2 ist mittelschwer, Grad 3 ist schwer, Grad 4 ist lebensbedrohlich. Die Toxizitätsgrade entsprechen den Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute Version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03).

Dosisanpassungen aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen

Starke CYP3A4-Induktoren und Protonenpumpeninhibitoren verringern die Exposition von Belumosudil (siehe Abschnitt 4.5).

Starke CYP3A-Induktoren

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg zweimal täglich zu einer Mahlzeit bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren.

Protonenpumpeninhibitoren

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg zweimal täglich zu einer Mahlzeit bei gleichzeitiger Anwendung mit Protonenpumpeninhibitoren.

Verspätete oder versäumte Dosis

Im Falle einer verspäteten oder versäumten Dosis:

Eine Dosis sollte so bald wie möglich am selben Tag eingenommen werden, wenn:

- eine 200-mg-Dosis vor weniger als oder bis zu 12 Stunden bei einer einmal täglichen Dosierung versäumt wurde ODER
- eine 200-mg-Dosis vor weniger als oder bis zu 6 Stunden bei einer zweimal täglichen Dosierung versäumt wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Die nächste Dosis sollte dann wieder zur gewohnten Zeit erfolgen.

Eine Dosis sollte nicht eingenommen werden, wenn:

- eine Dosis länger als 12 Stunden bei einer einmal täglichen Dosierung versäumt wurde ODER
- eine Dosis länger als 6 Stunden bei einer zweimal täglichen Dosierung versäumt wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Die nächste Dosis sollte dann wieder zur gewohnten Zeit erfolgen.

Wenn ein Patient nach der Einnahme einer Dosis erbricht, sollte die nächste Dosis zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Im Falle einer versäumten Dosis sollte der Patient angewiesen werden, keine zusätzlichen Dosen einzunehmen, um die versäumte Dosis nachzuholen.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ohne Leber-GvHD ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) ohne Leber-GvHD wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) wird keine Dosisanpassung bei der Anwendung von Belumosudil empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Es liegen keine Daten für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Dialyse vor (siehe Abschnitt 5.2). Patienten sollten während der Behandlung mit Belumosudil hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit sorgfältig überwacht werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Für ältere Patienten werden keine zusätzlichen Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von REZUROCK bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur oralen Einnahme.

Die Filmtabletten sind täglich etwa zur gleichen Tageszeit unzerkaut mit Wasser zu einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ohne Leber-GvHD (siehe Abschnitt 5.2).

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Belumosudil der Schwangerschaftsstatus erhoben werden und sie müssen während der Behandlung mit Belumosudil und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis von Belumosudil eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.

Falls während der Behandlung mit Belumosudil eine Schwangerschaft eintritt, muss eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung unter sorgfältiger Beratung hinsichtlich der möglichen Risiken für den Fetus durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.6). Die Patientin muss über das potenzielle Risiko für den Fetus informiert werden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Belumosudil darauf hingewiesen werden, dass ihre Partnerinnen eine Schwangerschaft vermeiden sollten und es potenzielle Risiken für den Fetus gibt.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Belumosudil und für eine Woche nach der letzten Dosis von Belumosudil eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Stillzeit

Das Stillen sollte während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis von Belumosudil ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Fertilität

Basierend auf testikulären Befunden und Auswirkungen auf Spermien, die in Tierstudien an Ratten und Hunden beobachtet wurden, kann Belumosudil die männliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6).

Hepatotoxizität

In klinischen Studien mit Belumosudil wurden Erhöhungen der Leberfunktionswerte beobachtet, die im Allgemeinen früh während der Behandlung auftraten, wobei die Häufigkeit im weiteren Verlauf abnahm (siehe Abschnitt 4.8). Vor Behandlungsbeginn müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden und die Leberwerte sind mindestens monatlich während der Behandlung zu überwachen, die Dosis muss bei Toxizitäten mit Grad ≥ 2 angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

CYP3A4- und P-gp-Substrate

Belumosudil ist ein Inhibitor von sowohl CYP3A4 als auch P-gp. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit Arzneimitteln, die Substrate von sowohl CYP3A4 als auch P-gp sind (z. B. Tacrolimus, Sirolimus), kann zu einem Anstieg ihrer Konzentrationen führen (siehe Abschnitt 4.5). Infolgedessen können Dosisanpassungen gemäß der jeweiligen Fachinformation erforderlich sein. Ein engmaschiges therapeutisches Drug-Monitoring wird bis zum Erreichen des Steady State empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von CYP3A-Induktoren auf Belumosudil

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen Rifampicin (ein starker CYP3A4-Induktor) verringerte die C_{max} von Belumosudil um 59 % und die AUC um 72 %. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampin [Rifampicin], Johanniskraut [Hypericum perforatum]) mit Belumosudil kann die Exposition von Belumosudil verringern und damit die Wirksamkeit reduzieren. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen. Falls eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, sollte die Dosis von

Belumosudil auf 200 mg zweimal täglich erhöht werden. Es wird empfohlen, die Belumosudil-Dosis von 200 mg einmal täglich innerhalb eines Tages nach der letzten Anwendung des starken CYP3A-Induktors wieder aufzunehmen.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Induktoren, z. B. Efavirenz, wird ein geringerer Effekt auf Belumosudil im Vergleich zu starken CYP3A4-Induktoren erwartet. Die gleichzeitige Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Induktoren mit Belumosudil kann die Exposition von Belumosudil verringern. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

Wirkung von Protonenpumpenhemmern auf Belumosudil

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Rabeprazol verringerte die C_{\max} von Belumosudil um 87 % und die AUC um 80 %. Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen Omeprazol verringerte die C_{\max} von Belumosudil um 68 % und die AUC um 47 %. Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern mit Belumosudil kann die Exposition von Belumosudil verringern und damit die Wirksamkeit reduzieren. Daher sollte die Dosis von Belumosudil auf 200 mg zweimal täglich erhöht werden.

Wirkung anderer magensäurereduzierender Wirkstoffe auf Belumosudil

Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit anderen magensäurereduzierenden Wirkstoffen (z. B. H₂-Rezeptor-Antagonisten und Antazida) als Protonenpumpenhemmern kann die Exposition von Belumosudil verringern. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Es wird empfohlen, Belumosudil 2 Stunden vor oder 12 Stunden nach dem magensäurereduzierenden Wirkstoff einzunehmen.

Wirkung von Belumosudil auf andere Arzneimittel

Belumosudil ist ein OATP1B1- und BCRP-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil (200 mg einmal täglich) erhöhte die AUC und C_{\max} von Rosuvastatin (Substrat von OATP1B1 und BCRP) um das 4,4-fache bzw. 3,6-fache. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit OATP1B1- und BCRP-Substraten, bei denen Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Toxizitäten führen können, wird nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis der OATP1B1- und BCRP-Substrate entsprechend der jeweiligen Produktinformation verringert werden.

Belumosudil ist ein P-gp-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil (200 mg einmal täglich) erhöhte die AUC und C_{\max} von Dabigatran (Substrat von P-gp) um das 2,1-fache bzw. 2,4-fache. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit P-gp-Substraten, bei denen kleine Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Toxizitäten führen können, wird nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis der P-gp-Substrate entsprechend der jeweiligen Produktinformation verringert werden.

Belumosudil ist ein UGT1A1-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil (200 mg einmal täglich) mit Raltegravir (Substrat von UGT1A1) verringerte die Exposition gegenüber Raltegravir-Glucuronid um 40 %. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit empfindlichen Substraten von UGT1A1, bei denen kleine Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Toxizitäten führen können, ist nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis der UGT1A1-Substrate gemäß der jeweiligen Produktinformation reduziert werden.

CYP1A2-, CYP2C19- und CYP3A4-Substrate

In-vitro-Befunde haben gezeigt, dass Belumosudil ein reversibler und zeitabhängiger Inhibitor von CYP1A2 und CYP3A4/5 sowie ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP2C19 ist.

Eine klinische Hemmung dieser CYP-Enzyme in Gegenwart von Belumosudil kann bei der empfohlenen Dosis von 200 mg einmal täglich nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige

Anwendung von Belumosudil mit empfindlichen Substraten dieser Enzyme, bei denen kleine Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Toxizitäten führen können, wird nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Substratdosis gemäß der jeweiligen Produktinformation reduziert werden.

Tacrolimus und Sirolimus

Belumosudil ist ein Inhibitor von sowohl CYP3A4 als auch P-gp. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit Arzneimitteln, die Substrate von sowohl CYP3A4 als auch P-gp sind (z. B. Tacrolimus, Sirolimus), kann zu einem signifikanten Anstieg ihrer Konzentrationen führen. Ein engmaschiges therapeutisches Drug-Monitoring wird bis zum Erreichen des Steady State empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Belumosudil und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis von Belumosudil eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Belumosudil und für eine Woche nach der letzten Dosis von Belumosudil eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Belumosudil bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). REZUROCK ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Anwendung von REZUROCK wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Belumosudil/Metaboliten in die Muttermilch von Tieren oder Menschen übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Stillen ist während der Behandlung mit REZUROCK (siehe Abschnitt 4.3) und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität

Es liegen keine Daten am Menschen vor, um mögliche Auswirkungen von Belumosudil auf die Fertilität von Frauen und Männern zu bestimmen.

Studien zur Toxizität mit wiederholter Gabe von Belumosudil bei Ratten zeigten unerwünschte Wirkungen der allgemeinen Toxizität, die sich in niedrigem Körpergewicht manifestieren und zu einer Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität führen können (siehe Abschnitt 5.3).

Basierend auf testikulären Befunden und Auswirkungen auf Spermien, die in Tierstudien beobachtet wurden, kann Belumosudil die männliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

REZUROCK hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es kann Ermüdung oder Schwindel verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei Patienten entsprechende Symptome auftreten, wird das Führen eines Fahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen nicht empfohlen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Ermüdung (20,2 %), Diarrhö (12,8 %), Übelkeit (11,7 %), Kopfschmerzen (10,6 %), Erbrechen (8,5 %) und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) (7,4 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) (5,3 %) und erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (GGT) (4,3 %).

Die häufigste Nebenwirkung Grad 3 oder 4 war Pneumonie, Hypoxie und Diarrhö (je 2,1 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen waren Pneumonie (2,1 %) und Zellulitis, Dickdarminfektion, periorbitale Zellulitis, Staphylokokken-Bakteriämie, Infektion der oberen Atemwege, Hypoxie, Lungenembolie, Diarrhö, Übelkeit, Zungendysplasie, Erbrechen und Multiorgandysfunktionssyndrom (je 1,1 %).

Die häufigste Nebenwirkung, die zum Abbruch der Behandlung führte, war Übelkeit (2,1 %).

Nebenwirkungen, die zu einer Dosisunterbrechung führten, traten bei 14,9 % der Patienten auf und umfassten Übelkeit (2,1 %) sowie Gastroenteritis, Dickdarminfektion, periorbitale Zellulitis, Pneumonie, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Blut, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhtes Procalcitonin, Diarrhö, Erbrechen, Ermüdung, Lungenembolie, Neutropenie, Arthralgie, periphere Neuropathie und bullöse Dermatitis (je 1,1 %).

Langzeitdaten zur Sicherheit über 12 Monate hinaus zeigten, dass bei 13,8 % der Patienten in der Gruppe mit 200 mg einmal täglich mindestens eine Nebenwirkung auftrat. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Diarrhö (4,3 %), Infektionen der oberen Atemwege (2,1 %), Übelkeit (2,1 %) und Gewichtsverlust (2,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 zeigt die Häufigkeitskategorie der Nebenwirkungen, die in allen offenen klinischen Studien mit Belumosudil 200 mg einmal täglich bei 94 Patienten berichtet wurden. Die mediane Behandlungsdauer betrug 9,18 Monate (Bereich 0,46 bis 83,75 Monate).

Die Häufigkeit ist nach den folgenden Kriterien definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Alle Schweregrade Häufigkeitskategorie	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektion der oberen Atemwege	Häufig	4 (4,3)	0
Pneumonie	Häufig	2 (2,1)	2 (2,1)

Zellulitis	Häufig	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastroenteritis	Häufig	1 (1,1)	0
Dickdarminfektion	Häufig	1 (1,1)	0
Nasopharyngitis	Häufig	1 (1,1)	0
Periorbitale Zellulitis	Häufig	1 (1,1)	0
Sinusitis	Häufig	1 (1,1)	1 (1,1)
Staphylokokken-Bakteriämie	Häufig	1 (1,1)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Häufig	3 (3,2)	0
Neutropenie	Häufig	1 (1,1)	1 (1,1)
Endokrine Erkrankungen			
Hypothyreose	Häufig	2 (2,1)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Appetit vermindert	Häufig	6 (6,4)	1 (1,1)
Hyperglykämie	Häufig	4 (4,3)	0
Hypophosphatämie	Häufig	2 (2,1)	0
Hyperlipidämie	Häufig	2 (2,1)	0
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	Sehr häufig	10 (10,6)	0
Periphere Neuropathie	Häufig	4 (4,3)	0
Schwindelgefühl	Häufig	2 (2,1)	0
Parästhesie	Häufig	2 (2,1)	0
Migräne	Häufig	1 (1,1)	0
Gefäßerkrankungen			
Hypertonie	Häufig	2 (2,1)	1 (1,1)
Hypotonie	Häufig	1 (1,1)	1 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Dyspnoe	Häufig	6 (6,4)	1 (1,1)
Husten	Häufig	2 (2,1)	0
Hypoxie	Häufig	2 (2,1)	2 (2,1)
Lungenembolie	Häufig	2 (2,1)	1 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	Sehr häufig	11 (11,7)	1 (1,1)
Diarrhö	Sehr häufig	12 (12,8)	2 (2,1)
Erbrechen	Häufig	8 (8,5)	1 (1,1)
Obstipation	Häufig	5 (5,3)	1 (1,1)
Abdominalschmerz	Häufig	2 (2,1)	0
Bauch aufgetrieben	Häufig	2 (2,1)	0
Abdominale Beschwerden	Häufig	2 (2,1)	0
Zungendysplasie	Häufig	1 (1,1)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Pruritus	Häufig	1 (1,1)	0
Ausschlag	Häufig	1 (1,1)	0
Bullöse Dermatitis	Häufig	1 (1,1)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Rückenschmerzen	Häufig	3 (3,2)	0

Muskelspasmen	Häufig	2 (2,1)	0
Arthralgie	Häufig	2 (2,1)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ermüdung	Sehr häufig	19 (20,2)	1 (1,1)
Peripheres Ödem	Häufig	3 (3,2)	0
Fieber	Häufig	2 (2,1)	0
Unwohlsein	Häufig	1 (1,1)	0
Lokalisiertes Ödem	Häufig	1 (1,1)	0
Multiorgandysfunktionssyndrom	Häufig	1 (1,1)	1 (1,1)
Schwellung	Häufig	1 (1,1)	0
Untersuchungen			
Aspartat-Aminotransferase erhöht	Häufig	7 (7,4)	1 (1,1)
Alanin-Aminotransferase erhöht	Häufig	5 (5,3)	1 (1,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Häufig	4 (4,3)	1 (1,1)
Gewicht erniedrigt	Häufig	3 (3,2)	0
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig	3 (3,2)	0
Kreatinin-Phosphokinase im Blut erhöht	Häufig	3 (3,2)	1 (1,1)
Thrombozytenzahl erniedrigt	Häufig	2 (2,1)	0
Kreatinin im Blut erhöht	Häufig	2 (2,1)	0
Lymphozytenzahl erniedrigt	Häufig	2 (2,1)	0
Zahl weißer Blutkörperchen erniedrigt	Häufig	2 (2,1)	1 (1,1)
Konjugiertes Bilirubin erhöht	Häufig	1 (1,1)	0
Procalcitonin erhöht	Häufig	1 (1,1)	0

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhte Leberenzymwerte

AST, ALT und GGT stiegen innerhalb des ersten Monats der Behandlung mit Belumosudil an, danach nahm die Häufigkeit ab. Empfohlene Dosisanpassungen nach erhöhten Leberenzymwerten, siehe Abschnitt 4.2. Zur empfohlenen Überwachung der Leberenzymwerte, siehe Abschnitt 4.4.

Hämatologische Reaktionen

Anämie (alle Schweregrade) trat bei 12,5 % der Patienten auf und Anämie Grad ≥ 3 trat bei 4,2 % der Patienten auf. In der gepoolten Analyse zeigten sich keine konsistenten Unterschiede in der Zeitspanne bis zum ersten Auftreten einer Anämie zwischen den Dosisgruppen. Die höchste Inzidenz einer Anämie zeigte sich zwischen 3 und < 6 Monaten. Das einzige Ereignis einer schwerwiegenden Neutropenie trat an Tag 253 auf, d. h. etwa 8 Monate nach Behandlungsbeginn mit Belumosudil. Siehe Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen in Abschnitt 4.2.

Nierenfunktionsstörung

Es gab keine Unterschiede in der Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten mit leichter und mittelschwerer cGvHD, wenn diese basierend auf normaler Nierenfunktion sowie leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ausgewertet wurden. Bei Patienten mit schwerer cGvHD wurde eine höhere Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung beobachtet im Vergleich zu leichter Nierenfunktionsstörung und normaler Nierenfunktion.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Jugendlichen vor. Insgesamt erhielten drei jugendliche Patienten Belumosudil (2 in der Gruppe mit 200 mg einmal täglich und 1 in der Gruppe mit 200 mg zweimal

täglich) in der Studie KD025-213. Aus dem Post-Marketing-Setting und dem Compassionate-Use-Programm haben 112 Jugendliche eine Behandlung mit Belumosudil erhalten und Informationen zur Sicherheit berichtet. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit (4,6 %) und Kopfschmerzen (2,8 %). Das Sicherheitsprofil von Belumosudil bei pädiatrischen Patienten (im Alter von ≥ 12 Jahre) mit cGvHD war hinsichtlich Art, Beschaffenheit und Schweregrad mit dem bekannten Sicherheitsprofil bei erwachsenen Patienten vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot zur Behandlung einer Überdosierung mit Belumosudil bekannt. Einzeldosen von bis zu 1.000 mg wurden bei gesunden Probanden mit vertretbarer Verträglichkeit angewendet. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und alle geeigneten unterstützenden Maßnahmen müssen sofort ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA48.

Wirkmechanismus

Belumosudil ist ein selektiver Rho-assoziiierter Coiled-Coil-Proteinkinase-2(ROCK2)-Inhibitor, der die Signalübertragung in der zellulären Immunfunktion und in den fibrotischen Signalwegen vermittelt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

Bei einer 2,2-fachen maximalen Exposition der zugelassenen empfohlenen Dosis, verlängert Belumosudil das QT-Intervall nicht in klinisch relevantem Ausmaß.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studie KD025-213

Die Studie KD025-213 war eine offene, multizentrische Phase-2-Studie mit Belumosudil zur Behandlung von Patienten mit cGvHD. Die Intent-to-Treat (ITT)-Population der Erwachsenen umfasste 156 Patienten. Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter waren für die Studie geeignet, wenn sie 2 bis 5 vorherige systemische Therapielinien erhalten hatten und eine zusätzliche Therapie benötigten. Geeignete Patienten erhielten vor Aufnahme in die Studie zwei Wochen lang eine stabile Dosis Kortikosteroide. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten Belumosudil oral in einer Dosierung von 200 mg einmal täglich oder 200 mg zweimal täglich. Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn die Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$, die absolute Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^9/l$, AST oder ALT $> 3 \times ULN$, Gesamtbilirubin $> 1,5 \times ULN$, QTc(F) > 480 ms, eGFR < 30 ml/min/1,73 m² oder FEV1 ≤ 39 % betrug.

Belumosudil wurde zu fortgeführten Standardtherapien für cGvHD verabreicht, wie Kortikosteroiden, Calcineurin-Inhibitoren (CNI, Ciclosporin oder Tacrolimus), Sirolimus, ECP und/oder topische oder inhalative Therapien gemäß Leitlinien der Behandlungseinrichtung, sofern bei Studieneintritt eine stabile Dosis/ein stabiler Behandlungsplan vorlag. Vorübergehende Erhöhungen der Kortikosteroid-Dosis (bis zu 1 mg/kg/Tag Prednison-Äquivalent) für bis zu 6 Wochen waren bei einem cGvHD-Schub erlaubt. Eine erhöhte Kortikosteroid-Dosis für mehr als 6 Wochen oder mehr als 2 Schubepisoden der cGvHD wurden als Therapieversagen betrachtet, ebenso wie die Einleitung einer neuen systemischen Therapie für cGvHD.

Bei den erwachsenen Patienten, die in den 200 mg einmal täglich Behandlungsarm aufgenommen wurden (N = 78), betrug das mediane Alter 53 Jahre (Bereich 21 bis 77 Jahre), 63 % waren männlich und 85 % waren kaukasischer Abstammung. Die Mehrheit der Patienten (73 %) wies eine schwere cGvHD-Erkrankung auf, wobei 81 % der Patienten refraktär gegenüber ihrer letzten systemischen Therapie vor Studieneinschluss waren. Die bei Studienbeginn betroffenen Organe waren Haut (82 %), Gelenke/Faszien (77 %), Augen (73 %), Lunge (35 %), Mundschleimhaut (53 %), Ösophagus (30 %), oberen Gastrointestinaltrakt (18 %), unterer Gastrointestinaltrakt (9 %) und Leber (13 %). Bei 51 % der Patienten waren vier oder mehr Organe betroffen. Die am häufigsten eingesetzten systemischen Begleittherapien, die die Patienten an Tag 1 des Zyklus 1 in der Studie KD025-213 erhielten, waren Kortikosteroide, Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus oder Ciclosporin), Sirolimus, MMF und ECP. Die mediane Anzahl vorangegangener systemischer cGvHD-Therapielinien betrug 3,0. In die Studie wurden auch 2 jugendliche Patienten im Alter von 12 und 13 Jahren in den Behandlungsarm mit 200 mg einmal täglich aufgenommen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Gesamtansprechrates (*overall response rate*, ORR) wurde definiert als der Anteil der Probanden, die entweder ein vollständiges Ansprechen (CR [Rückbildung aller Manifestationen in jedem Organ oder jeder Lokalisation]) oder ein teilweises Ansprechen (PR [Verbesserung in mindestens einem Organ oder einer Lokalisation ohne Progression in einem anderen Organ oder einer anderen Lokalisation]) bei einer beliebigen Ansprechbeurteilung nach Baseline gemäß den Kriterien des NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGvHD von 2014 erreichten. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Dauer des Ansprechens und die Zeitspanne bis zum Ansprechen. Das Ansprechen, einschließlich vollständigen Ansprechens, wurde in allen betroffenen Organen erreicht (Haut, Augen, Mundschleimhaut, Ösophagus, oberer Gastrointestinaltrakt, unterer Gastrointestinaltrakt, Leber, Lunge und Gelenke/Faszien). Die Gesamtansprechrates (ORR) und die Ergebnisse der wichtigsten sekundären Endpunkte sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Höchste Gesamtansprechrates und weitere Wirksamkeitsergebnisse, ITT-Population der Erwachsenen

Variable	Belumosudil 200 mg einmal täglich (N = 78)
Gesamtansprechrates (ORR) (%)	73,1
95 %-KI der ORR (%)	61,8; 82,5
Vollständiges Ansprechen (%)	5,1
Teilweises Ansprechen (%)	67,9
ORR nach 6 Monaten (%)	43,6
95 %-KI der ORR nach 6 Monaten (%)	32,4; 55,3
#K-M Dauer des Ansprechens (primär), median, Wochen (95 %-KI)	23,9 (11,43; 50,43)
Zeitspanne bis zum Ansprechen, median, Wochen (Bereich)	4,43 (3,7; 80,1)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; ORR = Gesamtansprechrates; K-M = Kaplan-Meier; NE = nicht erreicht; ITT = Intent-to-Treat

Hinweis: Datenerhebungsstichtag: 02. September 2022

Hinweis: Das zweiseitige, exakte KI der ORR wurde nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

Hinweis: Für die Dauer des Ansprechens und die Zeitspanne bis zum Ansprechen wurde die Population der Ansprecher verwendet. Die Prozentsätze wurden auf Basis der ITT-Population berechnet.

Die Dauer des Ansprechens (primär) ist definiert als die Zeit vom ersten Ansprechen bis zur Verschlechterung vom besten Ansprechen (z.B. CR zu PR oder PR-LR), dem Beginn einer neuen systemischen Behandlung oder dem Tod. ORR-definiert als der Anteil der Probanden, die ein vollständiges Ansprechen (CR) oder ein teilweises Ansprechen (PR) zu irgendeinem Zeitpunkt ohne neue systemische Behandlung für cGvHD gemäß den Kriterien des NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGvHD von 2014 erreichten, bewertet durch die Prüfarzte.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt wurden 3 jugendliche Patienten in den interventionellen klinischen Studien mit 200 mg Belumosudil einmal täglich behandelt und bei diesen Patienten wurde ein Ansprechen auf Belumosudil beobachtet. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Belumosudil bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren wird durch Erkenntnisse aus der Studie KD025-213 gestützt.

In der Studie KD025-213 wurden zwei jugendliche Patienten mit 200 mg Belumosudil einmal täglich behandelt. Einer von ihnen erreichte ein teilweises Ansprechen. Der Ansprechende zeigte eine Zeitspanne bis zum Ansprechen (TTR) von 53 Tagen und eine Ansprechdauer (DOR) von 820 Tagen.

Basierend auf pharmakokinetischen Modellvorhersagen wird erwartet, dass die Wirksamkeit und Sicherheit bei Jugendlichen und erwachsenen Patienten ähnlich sind.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Belumosudil eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mediane t_{max} von Belumosudil betrug in allen Studien etwa 3 Stunden. Nach einer oralen Einzeldosis von 200 mg Belumosudil betrug die mittlere absolute Bioverfügbarkeit (% Variationskoeffizient) 64 % (17 %).

Auswirkungen von Nahrungsmitteln

Bei gesunden Probanden erhöhte die Anwendung einer Einzeldosis von 200 mg Belumosudil zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit (800 bis 1.000 Kilokalorien, wobei etwa 50 % des Gesamtkaloriengehalts der Mahlzeit aus Fett stammten) die C_{max} von Belumosudil auf das 2,25-Fache und die AUC auf das 2-Fache im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand. Die mediane t_{max} verzögerte sich um 0,5 Stunden.

Basierend auf populationsbasierten pharmakokinetischen (PK) Modellen betrug die mittlere AUC im Steady State (Variationskoeffizient) bei Patienten mit cGvHD, die 200 mg einmal täglich mit Nahrung erhielten, 18.800 (33 %) h•ng/ml; die mittlere C_{max} im Steady State betrug 2.230 (31 %) ng/ml. Bei einmal täglicher Verabreichung wurden Steady-State-Konzentrationen von Belumosudil mit einem Akkumulationsverhältnis von 1,2 erreicht.

Verteilung

Basierend auf populationsbasierten pharmakokinetischen (PK) Modellen wurde die Pharmakokinetik durch ein Zwei-Kompartiment-Modell mit einer mittleren Verteilungshalbwertszeit von 1,57 Stunden (78 %) beschrieben. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen (Variationskoeffizient) von Belumosudil im zentralen Kompartiment betrug 35,8 l (93 %). In *In-vitro*-Untersuchungen betrug die Bindung an humanes Serumalbumin 99,9 % und die Bindung an humanes α 1-saures Glykoprotein 98,6 %.

Biotransformation

Basierend auf *In-vitro*-Beurteilung war CYP3A4 die maßgebliche CYP-Isoform, die für den Metabolismus von Belumosudil verantwortlich war, wobei CYP2C8, CYP2D6 und UGT1A9 in geringerem Maße dazu beitrugen.

Elimination

Die Ergebnisse der populationsbasierten pharmakokinetischen (PK) Modelle bei Patienten mit cGvHD zeigten eine mittlere Eliminationshalbwertszeit (Variationskoeffizient, CV) von Belumosudil von 32,9 Stunden (15 %). Die mittlere scheinbare Clearance (% CV) von Belumosudil bei Patienten betrug 12,5 l/h (38 %).

Die Ergebnisse der humanen Massenbilanz-Studie zeigten, dass die fäkale Ausscheidung der Haupteliminationsweg ist (85 % der Dosis). Von der in den Fäzes wiedergefundenen Dosis waren 30 % unverändertes Belumosudil. Weniger als 5 % der Dosis wurden im Urin wiedergefunden.

Linearität/Nichtlinearität

Die Exposition gegenüber Belumosudil (C_{max} und AUC) scheint im Dosisbereich von 20 bis 500 mg einmal täglich etwas mehr als dosisproportional zu sein, bei gesunden Probanden jedoch weniger als dosisproportional für Dosen über 500 mg. Bei Patienten mit cGvHD ist der Expositionsanstieg zwischen 200 und 400 mg annähernd proportional.

Besondere Patientengruppen

Basierend auf populationsbasierten pharmakokinetischen (PK) Analysen wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Belumosudil hinsichtlich Alter (20 bis 77 Jahre), ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht oder Gewicht (38,6 bis 143 kg) beobachtet.

Nierenfunktionsstörung

Basierend auf populationsbasierten pharmakokinetischen (PK) Analysen wurden bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Belumosudil beobachtet. Schwere Nierenfunktionsstörungen wurden nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Nach einer Einzeldosis von 200 mg Belumosudil sind die Veränderungen der Belumosudil-Exposition bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Leberfunktionsstörung, basierend auf dem Child-Pugh-Score ohne Leber-GvHD, im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Auswirkung verschiedener Schweregrade der Leberfunktionsstörung auf die Exposition von Belumosudil

Kategorie der Leberfunktionsstörung	Veränderungen der Belumosudil-Exposition bei Patienten mit Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion
-------------------------------------	---

	Gesamtkonzentrationen (frei + gebunden)		Freie Konzentrationen	
	C _{max}	AUC	C _{max}	AUC
Leicht (Child-Pugh A)	1,2-facher Anstieg	1,4-facher Anstieg	Abnahme um 14 %	Abnahme um 19 %
Mittel (Child-Pugh B)	Abnahme um 6 %	1,5-facher Anstieg	Abnahme um 12 %	1,4-facher Anstieg
Schwerwiegend (Child-Pugh C)	1,3-facher Anstieg	4,2-facher Anstieg	5,4-facher Anstieg	16-facher Anstieg

Kinder und Jugendliche

Bei drei jugendlichen Patienten, von denen begrenzte pharmakokinetische Daten verfügbar waren, wurden keine Hinweise auf pharmakokinetische Unterschiede beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit wiederholter Gabe wurde eine Toxizität bei durchschnittlichen Plasmakonzentrationen von Belumosudil beobachtet, die unter oder ähnlich der zu erwartenden humanen Exposition lagen. In den Studien zur Reproduktionstoxizität wurde die Toxizität unterhalb der zu erwartenden humanen Exposition beobachtet.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur Sicherheitspharmakologie oder Genotoxizität lassen keine Hinweise auf besondere Gefahren für den Menschen erkennen.

Toxizität bei wiederholter Gabe

In Studien mit wiederholter oraler Gabe bei Ratten und Hunden wurden in einer oder beiden Spezies folgende unerwünschte Wirkungen beobachtet: Toxizitäten im Gastrointestinaltrakt (Emesis, weicher Stuhl und/oder abnorme schwarze Stuhlbestandteile, verstärkte Salivation), in der Leber (erhöhte Leberenzyme, Hypertrophie/erhöhtes Organengewicht und Cholestase/Entzündung), in der Niere (erhöhter Blutharnstoff, tubuläre Veränderungen, Pigmentierung, intrazelluläre Proteintropfen im Epithel), im hämolympathischen System (regenerative Anämie, Lymphozytendepletion in Milz und Thymus) und im Reproduktionssystem.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei männlichen Ratten und Hunden wurden Toxizitäten beobachtet, die ein verringertes Gewicht von Nebenhoden und Hoden umfassten, verbunden mit abnormen Spermienbefunden wie multifokaler bilateraler Spermatozoendegeneration in Nebenhoden und Hoden sowie multinukleären Spermatischen in den Hoden, reduzierter Motilität und Anzahl der Spermien. In den Studien mit wiederholter Verabreichung waren diese Veränderungen bei Hunden reversibel, bei Ratten jedoch nicht vollständig reversibel.

Bei weiblichen Ratten wurde ein verringertes Uterusgewicht beobachtet, das mit einer Uterus-/Zervixhypoplasie und einer verminderten Follikelentwicklung in den Ovarien korrelierte, was mit einer nachteiligen Reduktion des Körpergewichts in Zusammenhang stand. Diese Veränderungen waren reversibel.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Bei weiblichen Ratten (behandelt mit Belumosudil oder unbehandelt, aber verpaart mit behandelten Männchen) wurden unerwünschte Auswirkungen beobachtet, einschließlich erhöhter prä- oder postimplantärer Verluste, verminderter Anzahl lebensfähiger Embryonen und fetaler Missbildungen wie Fehlen von Anus und Schwanz, Omphalozele und Kuppelschädel.

Bei Kaninchen wurden maternale Toxizität und embryo-fetale Entwicklungseffekte beobachtet (einschließlich Spontanaborts, erhöhten postimplantären Verlusts, verminderten Prozentsatzes lebender Feten sowie verminderten fetalen Körpergewichts und skelettaler/äußerer Missbildungen).

Karzinogenität

Bei transgenen Mäusen wurden keine kanzerogenen Wirkungen berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenüberzug

Polyvinylalkohol (E 1203)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (E 1521)
Talkum (E 553b)
Eisen(III)-hydroxi-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hochdichte Polyethylen(HDPE)-Flaschen mit kindergesichertem Polypropylenverschluss und Kieselgel-Trockenmittel.

Packungsgröße: 28 oder 30 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Rezurock bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit cGvHD zu bestätigen, wenn andere für die cGvHD zugelassene Arzneimittel einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder nicht geeignet sind, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Endergebnisse der Studie EFC22965, einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie zu Belumosudil, im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie gemäß einem vereinbarten Protokoll, einzureichen.	Q4/2029

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REZUROCK 200 mg Filmtabletten
Belumosudil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Belumosudilmesilat entsprechend 200 mg Belumosudil.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

28 Filmtabletten
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Trockenmittel nicht schlucken.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rezurock 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS ETIKETT

FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REZUROCK 200 mg Filmtabletten
Belumosudil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Belumosudilmesilat entsprechend 200 mg Belumosudil.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

28 Filmtabletten
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Rezurock 200 mg Filmtabletten Belumosudil

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rezurock und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rezurock beachten?
3. Wie ist Rezurock einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rezurock aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rezurock und wofür wird es angewendet?

Rezurock enthält den Wirkstoff Belumosudil, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als Immunsuppressiva bezeichnet werden.

Rezurock wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD), wenn andere Behandlungsmöglichkeiten einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden.

Die chronische GvHD kann Wochen bis Monate nach einer Knochenmark- oder Stammzelltransplantation (Blutstammzelltransplantation) auftreten. Dabei greifen die transplantierten Zellen des Spenders (das „Transplantat“) den Körper des Empfängers (den „Wirt“) an und verursachen Entzündungen und Schäden an verschiedenen Organen wie Haut, Leber oder Verdauungstrakt.

Der Wirkstoff in Rezurock, Belumosudil, wirkt durch die Hemmung eines Enzymes (ein Protein) namens ROCK2, das an der Funktionsweise Ihres Immunsystems (der natürlichen Abwehr des Körpers) beteiligt ist. Dies kann Entzündungen und weitere Schäden an Organen verringern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rezurock beachten?

Rezurock darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Belumosudil oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind oder stillen
- wenn Sie schwere Leberprobleme ohne Leber-GvHD haben

Wenn Sie nicht sicher sind, ob die oben genannten Umstände auf Sie zutreffen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rezurock einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rezurock einnehmen, wenn Sie:

- schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen, da Rezurock Ihrem ungeborenen Kind schaden kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit, Fertilität und Empfängnisverhütung“).
- stillen oder planen zu stillen, da Rezurock möglicherweise schwerwiegende Nebenwirkungen bei einem gestillten Kind verursachen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit, Fertilität und Empfängnisverhütung“).
- Leberprobleme haben. Vor und während der Behandlung mit Rezurock müssen bei Ihnen Blutuntersuchungen durchgeführt werden, einschließlich Untersuchungen zur Überwachung Ihrer Leberfunktion.
- andere Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt „Einnahme von Rezurock zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Kinder

Rezurock darf nicht bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg angewendet werden, da Rezurock in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Einnahme von Rezurock zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Rezurock kann die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen und andere Arzneimittel können die Wirkungsweise von Rezurock beeinflussen.

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da Ihr Arzt möglicherweise die Dosis dieser Arzneimittel oder die Dosis von Rezurock anpassen muss.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von Rezurock verringern, indem sie die Menge von Rezurock im Blut senken:

- Rifampicin (zur Behandlung von Tuberkulose).
- Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol oder Rabeprazol (zur Verringerung der Magensäureproduktion).
- andere magensäurereduzierende Arzneimittel (zur Senkung der Säureproduktion im Magen).

Rezurock kann das Risiko von Nebenwirkungen bei diesen Arzneimitteln erhöhen, indem es die Mengen dieser Arzneimittel im Blut erhöht:

- Statine wie Rosuvastatin (zur Senkung des Cholesterinspiegels).
- Dabigatran (zur Vorbeugung von Blutgerinnseln im Körper).
- Raltegravir (gegen HIV).
- Sirolimus oder Tacrolimus (zur Vorbeugung der Graft-versus-Host-Erkrankung).

Wenn Sie nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Rezurock einnehmen.

Während der Behandlung mit Rezurock sollten Sie niemals mit einem neuen Arzneimittel beginnen, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen. Dies gilt auch für verschreibungspflichtige Arzneimittel, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel (rezeptfreie Arzneimittel) und pflanzliche oder alternative Arzneimittel.

Führen Sie eine Liste aller Arzneimittel, die Sie einnehmen, um diese Ihrem Arzt und Apotheker zu zeigen, wenn Sie ein neues Arzneimittel erhalten.

Einnahme von Rezurock zusammen mit Nahrungsmitteln

Rezurock muss zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Siehe Abschnitt 3.

Schwangerschaft, Stillzeit, Fortpflanzungsfähigkeit und Empfängnisverhütung

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie schwanger sind, vermuten schwanger zu sein, oder wenn Sie stillen. Wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft

Nehmen Sie Rezurock nicht während der Schwangerschaft ein, da Rezurock Ihrem ungeborenen Kind schaden kann. Ihr Arzt wird vor Beginn der Behandlung überprüfen, ob Sie schwanger sind. Wenn Sie während der Behandlung mit Rezurock schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Empfängnisverhütung

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, wird Ihr Arzt vor Beginn der Behandlung mit Rezurock überprüfen, ob Sie schwanger sind. Dies ist notwendig, weil Rezurock einem ungeborenen Kind schaden kann. Sie müssen während der Behandlung mit Rezurock und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige und hochwirksame Kontrazeption (Empfängnisverhütung) anwenden.

Wenn Sie ein Mann mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter sind, sollte Ihre Partnerin während Ihrer Behandlung mit Rezurock eine Schwangerschaft vermeiden. Sie müssen während der Behandlung mit Rezurock und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welche Methoden zur Empfängnisverhütung für Sie während der Behandlung mit Rezurock geeignet sind.

Stillzeit

Sie dürfen während der Behandlung mit Rezurock und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis nicht stillen. Rezurock kann für ein gestilltes Kind schädlich sein.

Fortpflanzungsfähigkeit

Basierend auf Tierstudien kann Rezurock zu vorübergehender Unfruchtbarkeit führen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie nach der Einnahme von Rezurock Müdigkeit oder Schwindel verspüren, dürfen Sie kein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen.

Rezurock enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Rezurock einzunehmen?

Nehmen Sie Rezurock immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Kinder (im Alter von 12 Jahren oder älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) beträgt eine Tablette (enthält 200 mg Belumosudil) einmal täglich zum Einnehmen (über den Mund), die jeden Tag zur gleichen Tageszeit eingenommen wird.

Schlucken Sie die Tablette unzerkaut mit einem Glas Wasser zusammen mit einer Mahlzeit.

Ihr Arzt kann Ihre Dosis von Rezurock erhöhen, wenn Sie auch bestimmte andere Arzneimittel erhalten, die die Wirkungsweise von Belumosudil beeinflussen können.

Ihr Arzt kann Sie anweisen, die Einnahme von Rezurock vorübergehend oder dauerhaft zu beenden, je nachdem, wie gut Sie die Behandlung vertragen.

Dauer der Behandlung

Setzen Sie die Behandlung so lange fort, bis Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie die Behandlung beenden sollen.

Wenn Sie eine größere Menge von Rezurock eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viel Rezurock eingenommen haben, informieren Sie Ihren Arzt oder suchen Sie sofort das nächste Krankenhaus auf. Bringen Sie die Arzneimittelpackung mit.

Wenn Sie die Einnahme von Rezurock vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis von Rezurock vergessen haben, sollten Sie diese einnehmen, sobald Sie sich am selben Tag daran erinnern, jedoch nur, wenn:

- Sie Rezurock einmal täglich einnehmen und weniger als 12 Stunden seit der fälligen Dosis vergangen sind.
- Sie Rezurock zweimal täglich einnehmen und weniger als 6 Stunden seit der fälligen Dosis vergangen sind.

Nachdem Sie die vergessene Dosis eingenommen haben, nehmen Sie die nächste Dosis von Rezurock zur gewohnten Zeit ein.

Wenn Sie eine Dosis von Rezurock vergessen haben, sollten Sie diese nicht einnehmen, wenn:

- Sie Rezurock einmal täglich einnehmen und mehr als 12 Stunden seit der fälligen Dosis vergangen sind.
- Sie Rezurock zweimal täglich einnehmen und mehr als 6 Stunden seit der fälligen Dosis vergangen sind.

In diesen Fällen lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis von Rezurock zur gewohnten Zeit ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie nach der Einnahme von Rezurock erbrechen müssen

Wenn Sie nach der Einnahme von Rezurock erbrechen (sich übergeben) müssen, nehmen Sie keine weitere Dosis Rezurock ein. Nehmen Sie die nächste Dosis von Rezurock zur gewohnten Zeit ein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine der folgenden häufigen schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Husten, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit, Fieber. Dies könnten Symptome einer Lungenentzündung sein.
- Gefühl, nicht richtig atmen oder denken zu können. Dies könnten Symptome einer Hypoxie (Sauerstoffmangel) sein.
- Entzündung des tiefen Hautgewebes. Dies könnten Symptome von Zellulitis sein.

- Bauchschmerzen, Durchfall, Fieber. Dies könnten Symptome einer Infektion des Dickdarms sein.
- Entzündung, die die Augenlider und die umliegende Haut betrifft. Dies könnten Symptome einer periorbitalen Zellulitis sein.
- Fieber, Schüttelfrost und niedriger Blutdruck. Dies könnten Symptome einer Staphylokokken-Bakteriämie (Infektion im Blutkreislauf) sein.
- Erkältung, Nasen- oder Rachenentzündung (Infektion der oberen Atemwege).
- Gefühl von Kurzatmigkeit und Brustschmerzen. Dies könnten Symptome einer Lungenembolie (Blutgerinnsel in einem Blutgefäß der Lunge) sein.
- Durchfall
- Sich krank fühlen (Übelkeit)
- Nicht heilende Wunde auf der Zunge könnten ein Zeichen für das Vorhandensein abnormaler Zellen sein (die möglicherweise krebsartig werden können). Dies könnten Symptome einer Zungendysplasie sein.
- Erbrechen
- Starkes Schwächegefühl, Erbrechen, Fieber, Schüttelfrost, Verwirrtheit, schneller Herzschlag. Dies könnten Symptome dafür sein, dass zwei oder mehr Ihrer Organsysteme die Bedürfnisse Ihres Körpers nicht mehr unterstützen können (Multiorgan-Dysfunktionssyndrom).

Andere Nebenwirkungen

Andere mögliche Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt. Wenn diese Nebenwirkungen schwerwiegend werden, informieren Sie Ihren Arzt.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Extreme Müdigkeit

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Unterfunktion der Schilddrüse (Hypothyreose)
- Verminderter Appetit
- Erhöhte Blutzuckerwerte (Hyperglykämie)
- Niedrige Phosphatspiegel im Blut (Hypophosphatämie)
- Hohe Blutspiegel von Blutfett (Hyperlipidämie)
- Nervenschädigung in Armen und Beinen (periphere Neuropathie)
- Schwindel
- Missempfindungen/Empfindungsstörungen (der Haut) wie Taubheit, Kribbeln, Gefühl von Nadelstichen (Parästhesie)
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Plötzliche Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Dyspnoe)
- Husten
- Verstopfung
- Bauchschmerzen
- Bauchschwellung
- Bauchbeschwerden
- Rückenschmerzen
- Muskelkrampf
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Schwellungen, insbesondere der Knöchel und Füße (peripheres Ödem)
- Fieber
- Abnormaler Leberfunktionstest
- Gewichtsabnahme
- Anstieg der Kreatinphosphokinase, ein Enzym (Protein), das bei Muskelschäden ins Blut freigesetzt wird
- Verminderung der Blutplättchen, die zur Blutgerinnung beitragen
- Erhöhte Kreatininwerte, ein Anzeichen für sich verschlechternde Nierenprobleme
- Verminderte Anzahl von Lymphozyten im Blut, einer Art von weißen Blutkörperchen

- Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Bauchschmerzen, Durchfall, Fieber. Dies können Anzeichen einer Magen-Darm-Entzündung (Gastroenteritis) sein.
- Entzündung von Nase und Rachen
- Nasennebenhöhlenentzündung
- Kopfschmerzen (Migräne)
- Niedriger Blutdruck
- Juckreiz
- Hautausschlag
- Entzündung der Haut mit großen Blasen (bullöse Dermatitis)
- Allgemeines Krankheitsgefühl (Unwohlsein)
- Lokale Schwellung
- Gelbfärbung von Haut und Augen (Erhöhung des konjugierten Bilirubins)
- Erhöhte Werte von Procalcitonin, einem Eiweiß im Blut, das ein Anzeichen für eine Infektion ist.

Ihr Arzt kann Ihre Dosis von Rezurock ändern, die Behandlung mit Rezurock vorübergehend oder dauerhaft beenden, wenn bei Ihnen bestimmte Nebenwirkungen auftreten.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#). Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rezurock aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rezurock enthält

Der Wirkstoff ist Belumosudil (als Mesilat). Jede Tablette enthält 200 mg Belumosudil.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid.

Tablettenüberzug: Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Macrogol (E 1521), Talkum (E 553b), Eisen(III)-oxid gelb (E 172).

Wie Rezurock aussieht und Inhalt der Packung

Rezurock-Filmtabletten sind blassgelbe bis gelbe, ovale Tabletten mit der Prägung „KDM“ auf der einen Seite und „200“ auf der anderen Seite.

Rezurock ist in einer Plastikflasche mit kindergesichertem Verschluss in der Packungsgröße 28 oder 30 Filmtabletten erhältlich. Die Flasche enthält eine Trockenmittelbeutelchen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG IV

**SCHLUSSFOLGERUNG DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR
ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER
“BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Schlussfolgerung der Europäischen Arzneimittel-Agentur:

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.