

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

REZUROCK 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μεσυλική μπελουμοσουδίλη που ισοδυναμεί με 200 mg μπελουμοσουδίλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Υποκίτρινο έως κίτρινο, ωοειδούς σχήματος δισκίο, με χαραγμένη την ένδειξη «KDM» στη μία πλευρά και το «200» στην άλλη πλευρά, με διαστάσεις 7,4 x 14,8 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το REZUROCK ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg) με χρόνια νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή (cGVHD) όταν άλλες επιλογές θεραπείας παρέχουν περιορισμένο κλινικό όφελος, δεν είναι κατάλληλες ή έχουν εξαντληθεί.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση της cGVHD.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg χορηγούμενα από στόματος μία φορά την ημέρα μαζί με ένα γεύμα.

Η θεραπεία συνιστάται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται γενική εξέταση αίματος και δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4). Η έναρξη της μπελουμοσουδίλης σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων  $< 50 \times 10^9/L$  ή απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων  $< 1,5 \times 10^9/L$  θα πρέπει να βασίζεται σε στενή παρακολούθηση των εργαστηριακών τιμών και κλινική εκτίμηση.

#### *Τροποποιήσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών*

Πρέπει να πραγματοποιούνται δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας τουλάχιστον μία φορά τον μήνα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών παρέχονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών**

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα*	Τροποποίηση δόσης
Ηπατοτοξικότητα	ALT ή AST Βαθμού 3 (> 5 έως 20 × ULN) ή χολερυθρίνη Βαθμού 2 (> 1,5 έως 3 × ULN)	Αναστολή της θεραπείας έως την υποχώρηση σε Βαθμό ≤ 1, στη συνέχεια επανέναρξη της μελουμοσουδίλης στη συνιστώμενη δόση και παρακολούθηση των εργαστηριακών εξετάσεων για τοξικότητα.
	ALT ή AST Βαθμού 4 (> 20 × ULN) ή χολερυθρίνη Βαθμού ≥ 3 (> 3 × ULN)	Οριστική διακοπή της θεραπείας.
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8)	Βαθμού 3	Αναστολή της θεραπείας έως την υποχώρηση σε Βαθμό ≤ 1, στη συνέχεια επανέναρξη της μελουμοσουδίλης στη συνιστώμενη δόση και παρακολούθηση για τοξικότητα.
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή της θεραπείας.

ALT = αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ULN = ανώτατο όριο φυσιολογικού εύρους.

\* Βαθμού 1: ήπια, Βαθμού 2: μέτρια, Βαθμού 3: σοβαρή, Βαθμού 4: απειλητική για τη ζωή. Οι βαθμοί τοξικότητας είναι σε συμφωνία με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα του Εθνικού Ιδρύματος για τον Καρκίνο, Έκδοση 4.03 (NCI-CTCAE v4.03)

#### *Τροποποιήσεις της δόσης λόγω φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων*

Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μειώνουν την έκθεση στη μελουμοσουδίλη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A*

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg δύο φορές την ημέρα με γεύμα όταν συγχρηγείται με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A.

#### *Αναστολείς αντλίας πρωτονίων*

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg δύο φορές την ημέρα με γεύμα όταν συγχρηγείται με αναστολείς αντλίας πρωτονίων.

#### Καθυστέρηση ή παράλειψη της δόσης

Σε περίπτωση καθυστέρησης ή παράλειψης της δόσης:

Η δόση θα πρέπει ληφθεί το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα εάν:

- μια δόση 200 mg έχει παραλειφθεί το αργότερο 12 ώρες πριν, στην περίπτωση χορήγησης μία φορά την ημέρα, Ή
- μια δόση 200 mg έχει παραλειφθεί το αργότερο 6 ώρες πριν, στην περίπτωση χορήγησης δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.5)

Από την επόμενη δόση θα πρέπει να συνεχιστεί το συνηθισμένο πρόγραμμα.

Μία δόση δεν θα πρέπει να ληφθεί εάν:

- η δόση έχει παραλειφθεί πάνω από 12 ώρες πριν, στην περίπτωση χορήγησης μία φορά την ημέρα, Η
- η δόση έχει παραλειφθεί πάνω από 6 ώρες πριν, στην περίπτωση χορήγησης δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.5)

Από την επόμενη δόση θα πρέπει να συνεχιστεί το συνηθισμένο πρόγραμμα.

Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό μετά τη λήψη μίας δόσης, η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί τη συνηθισμένη ώρα.

Σε περίπτωση παράλειψης μίας δόσης, ο ασθενής θα πρέπει να έχει λάβει οδηγίες να μην πάρει επιπλέον δόσεις για να αναπληρώσει τη δόση που παρέλειψε.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορίας C κατά Child-Pugh) χωρίς GVHD στο ήπαρ αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Η χρήση σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορίας B κατά Child-Pugh) χωρίς GVHD στο ήπαρ δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης κατά τη χορήγηση της μελουμοσουδύλης σε ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορίας A κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  mL/min).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $< 30$  mL/min) ή αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 5.2). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μελουμοσουδύλη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά.

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας $\geq 65$ ετών)*

Δεν συνιστώνται επιπλέον προσαρμογές της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του REZUROCK σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών και με σωματικό βάρος μικρότερο των 40 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Χρήση από στόματος.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα μαζί με ένα γεύμα (βλ. παράγραφο 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Κύηση και γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

Ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορίας C κατά Child-Pugh) χωρίς GVHD στο ήπαρ (βλ. παράγραφο 5.2).

Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(-ές) ουσία(-ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της κατάστασης ως προς την κύηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με μελουμοσουδίλη και πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μελουμοσουδίλη και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση της μελουμοσουδίνης.

Σε περίπτωση κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μελουμοσουδίλη, θα πρέπει να πραγματοποιείται εξατομικευμένη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου με προσεκτική παροχή συμβουλών σχετικά με τους δυνητικούς κινδύνους για το έμβρυο (βλ. παράγραφο 4.6). Η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

##### Άνδρες ασθενείς που έχουν γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία

Κατά τη λήψη της μελουμοσουδίνης, οι άνδρες ασθενείς που έχουν γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με το ότι οι σύντροφοί τους θα πρέπει να αποφύγουν να μείνουν έγκυες καθώς και για τους δυνητικούς κινδύνους για το έμβρυο.

Οι άνδρες ασθενείς που έχουν γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μελουμοσουδίλη και για μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση της μελουμοσουδίνης (βλ. παράγραφο 4.6).

##### Θηλασμός

Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση της μελουμοσουδίνης (βλ. παράγραφο 4.6).

##### Γονιμότητα

Με βάση τα ευρήματα στους όρχεις και τις επιδράσεις στο σπέρμα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε αρουραίους και σκύλους, η μελουμοσουδίλη ενδέχεται να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 4.6).

##### Ηπατοτοξικότητα

Σε κλινικές μελέτες με τη μελουμοσουδίλη παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας, οι οποίες γενικά εμφανίστηκαν νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η επίπτωσή τους μειώθηκε στη συνέχεια (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να πραγματοποιούνται δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθούνται τουλάχιστον μία φορά τον μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και η δόση πρέπει να προσαρμόζεται για τοξικότητες Βαθμού  $\geq 2$  (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Υποστρώματα του CYP3A4 και της P-gp

Η μελουμοσουδίλη είναι αναστολέας του CYP3A4 και της P-gp. Η συγχορήγηση της μελουμοσουδίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp (π.χ. τακρόλιμους, σιρόλιμους) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεών τους (βλ. παράγραφο 4.5). Κατά συνέπεια, ενδέχεται να απαιτούνται προσαρμογές της δόσης σύμφωνα με τις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης. Συνιστάται στενή θεραπευτική παρακολούθηση του φαρμάκου έως την επίτευξη σταθερής κατάστασης.

##### Έκδοχα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Επίδραση των επαγωγέων του CYP3A στη μελουμοσουδίλη

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ριφαμπικίνης (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4) μείωσε τη  $C_{max}$  της μελουμοσουδίλης κατά 59% και την AUC κατά 72%. Η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, ριφαμπίνη [ριφαμπικίνη], υπερικόν το διάτρητο [*Hypericum perforatum*]) με μελουμοσουδίλη ενδέχεται να μειώσει την έκθεση στη μελουμοσουδίλη, γεγονός που ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα. Η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 δεν συνιστάται. Ωστόσο, εάν η συγχορήγηση είναι απαραίτητη, η δόση της μελουμοσουδίλης θα πρέπει να αυξηθεί στα 200 mg δύο φορές την ημέρα. Συνιστάται η επιστροφή σε θεραπεία με μελουμοσουδίλη στη δόση των 200 mg μία φορά την ημέρα εντός 1 ημέρας μετά την τελευταία χορήγηση του ισχυρού επαγωγέα του CYP3A.

Η συγχορήγηση μέτριων επαγωγέων του CYP3A4, π.χ. εφαιβιρένζη, αναμένεται να έχει μειωμένη επίδραση στη μελουμοσουδίλη σε σύγκριση με τους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4. Η συγχορήγηση μέτριων επαγωγέων του CYP3A4 με μελουμοσουδίλη μπορεί να μειώσει την έκθεση στη μελουμοσουδίλη. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης.

##### Επίδραση των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων στη μελουμοσουδίλη

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ραμπεπραζόλης μείωσε τη  $C_{max}$  της μελουμοσουδίλης κατά 87% και την AUC κατά 80%. Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ομεπραζόλης μείωσε τη  $C_{max}$  της μελουμοσουδίλης κατά 68% και την AUC κατά 47%. Η συγχορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων με μελουμοσουδίλη ενδέχεται να μειώσει την έκθεση στη μελουμοσουδίλη, γεγονός που ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα. Ως εκ τούτου, η δόση της μελουμοσουδίλης θα πρέπει να αυξηθεί στα 200 mg δύο φορές την ημέρα.

##### Επίδραση άλλων παραγόντων μείωσης των γαστρικών οξέων στη μελουμοσουδίλη

Η συγχορήγηση της μελουμοσουδίλης με παράγοντες μείωσης των γαστρικών οξέων (π.χ. H<sub>2</sub> ανταγωνιστές και αντιόξινα) εκτός των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων μπορεί να μειώσει την έκθεση στη μελουμοσουδίλη. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Συνιστάται η μελουμοσουδίλη να λαμβάνεται 2 ώρες πριν ή 12 ώρες μετά τον παράγοντα μείωσης των γαστρικών οξέων.

##### Επίδραση της μελουμοσουδίλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η μελουμοσουδίλη είναι αναστολέας των OATP1B1 και BCRP. Η συγχορήγηση μελουμοσουδίλης (200 mg μία φορά την ημέρα) αύξησε την AUC και τη  $C_{max}$  της ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα των OATP1B1 και BCRP) κατά 4,4 φορές και 3,6 φορές, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση της μελουμοσουδίλης με υποστρώματα των OATP1B1 και BCRP, για τα οποία οι αλλαγές της συγκέντρωσης μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές τοξικότητες, δεν συνιστάται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, η(οι) δόση(-εις) των υποστρωμάτων των OATP1B1 και BCRP θα πρέπει να μειωθεί(-ούν) σύμφωνα με τις αντίστοιχες πληροφορίες προϊόντος.

Η μελουμοσουδίλη είναι αναστολέας της P-gp. Η συγχορήγηση μελουμοσουδίλης (200 mg μία φορά την ημέρα) αύξησε την AUC και τη  $C_{max}$  της δαβιγατράνης (υπόστρωμα της P-gp) κατά 2,1 φορές και 2,4 φορές, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση της μελουμοσουδίλης με υποστρώματα της P-gp, για τα οποία οι μικρές αλλαγές της συγκέντρωσης μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές τοξικότητες, δεν συνιστάται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, η(οι) δόση(-εις) του υποστρώματος της P-gp θα πρέπει να μειωθεί(-ούν) σύμφωνα με τις αντίστοιχες πληροφορίες προϊόντος.

Η μπελουμοσουδίλη είναι αναστολέας του UGT1A1. Η συγχορήγηση της μπελουμοσουδίλης (200 mg μία φορά την ημέρα) με ραλτεγκραβίρη (υπόστρωμα του UGT1A1) μείωσε την έκθεση στο γλυκουρονίδιο της ραλτεγκραβίρης κατά 40%. Η συγχορήγηση της μπελουμοσουδίλης με ευαίσθητα υποστρώματα του UGT1A1, για τα οποία οι μικρές αλλαγές της συγκέντρωσης μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές τοξικότητες, δεν συνιστάται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, η(οι) δόση(-εις) του υποστρώματος του UGT1A1 θα πρέπει να μειωθεί(-ούν) σύμφωνα με τις αντίστοιχες πληροφορίες προϊόντος.

#### Υποστρώματα των CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4

Ευρήματα *in vitro* έχουν δείξει ότι η μπελουμοσουδίλη είναι αναστρέψιμος και χρονοεξαρτώμενος αναστολέας των CYP1A2 και CYP3A4/5 και ένας χρονοεξαρτώμενος αναστολέας του CYP2C19.

Η κλινική αναστολή αυτών των ενζύμων CYP παρουσία της μπελουμοσουδίλης δεν μπορεί να αποκλειστεί με τη συνιστώμενη δόση των 200 mg μία φορά την ημέρα. Η συγχορήγηση της μπελουμοσουδίλης με ευαίσθητα υποστρώματα αυτών των ενζύμων, για τα οποία οι μικρές αλλαγές της συγκέντρωσης μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές τοξικότητες, δεν συνιστάται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, η(οι) δόση(-εις) του υποστρώματος θα πρέπει να μειωθεί(-ούν) σύμφωνα με τις αντίστοιχες πληροφορίες προϊόντος.

#### Τακρόλιμους και σιρόλιμους

Η μπελουμοσουδίλη είναι αναστολέας του CYP3A4 και της P-gp. Η συγχορήγηση της μπελουμοσουδίλης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp (π.χ. τακρόλιμους, σιρόλιμους) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεών τους. Συνιστάται στενή θεραπευτική παρακολούθηση του φαρμάκου έως την επίτευξη σταθερής κατάστασης (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μπελουμοσουδίλη και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση της μπελουμοσουδίλης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

Οι άνδρες ασθενείς που έχουν γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μπελουμοσουδίλη και για μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση της μπελουμοσουδίλης (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση μπελουμοσουδίλης σε εγκύους.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το REZUROCK αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3). Το REZUROCK δεν συνιστάται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η μπελουμοσουδίλη/οι μεταβολίτες της απεκκρίνεται/απεκκρίνονται στο ζωικό ή ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός

αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το REZUROCK και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο για να προσδιοριστούν οι δυνητικές επιδράσεις της μελουμοσουδίλης στη γονιμότητα των γυναικών και των ανδρών.

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων με τη μελουμοσουδίλη σε αρουραίους κατέδειξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις γενικής τοξικότητας που εκδηλώθηκαν σε περιπτώσεις χαμηλού σωματικού βάρους, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχή της γονιμότητας των θηλυκών (βλ. παράγραφο 5.3).

Με βάση τα ευρήματα στους όρχεις και τις επιδράσεις στο σπέρμα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ζώα, η μελουμοσουδίλη ενδέχεται να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το REZUROCK έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να προκαλέσει κόπωση ή ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν σχετικά συμπτώματα, δεν συνιστάται η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κόπωση (20,2%), διάρροια (12,8%), ναυτία (11,7%), κεφαλαλγία (10,6%), έμετος (8,5%), καθώς και αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) (7,4%), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) (5,3%) και αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT) (4,3%).

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή 4 ήταν πνευμονία, υποξία και διάρροια (2,1% η καθεμία).

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πνευμονία (2,1%) και κυτταρίτιδα, λοίμωξη του παχέος εντέρου, περικογχική κυτταρίτιδα, βακτηριαιμία από σταφυλόκοκκο, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, υποξία, πνευμονική εμβολή, διάρροια, ναυτία, δυσπλασία της γλώσσας, έμετος και σύνδρομο πολυοργανικής δυσλειτουργίας (1,1% η καθεμία).

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας ήταν η ναυτία (2,1%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή της δόσης εμφανίστηκαν στο 14,9% των ασθενών και ήταν ναυτία (2,1%) και γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του παχέος εντέρου, περικογχική κυτταρίτιδα, πνευμονία, αυξημένη ALT, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, αυξημένη GGT, αυξημένη προκαλσιτονίνη, διάρροια, έμετος, κόπωση, πνευμονική εμβολή, ουδετεροπενία, αρθραλγία, περιφερική νευροπάθεια και πομφολυγώδης δερματίτιδα (1,1% η καθεμία).

Τα μακροχρόνια δεδομένα για την ασφάλεια πέραν των 12 μηνών έδειξαν ότι το 13,8% των ασθενών στην ομάδα των 200 mg μία φορά την ημέρα εμφάνισαν τουλάχιστον μία σχετιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι πιο συχνές σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν διάρροια (4,3%), λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού (2,1%), ναυτία (2,1%) και μείωση του σωματικού βάρους (2,1%).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται η κατηγορία συχνότητας για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε όλες τις κλινικές δοκιμές ανοικτής επισημάνσης με τη μελουμοσουδίλη 200 mg μία

φορά την ημέρα σε 94 ασθενείς. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 9,18 μήνες (εύρος 0,46 έως 83,75 μήνες).

Η συχνότητά τους ορίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1\ 000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10\ 000$  έως  $< 1/1\ 000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10\ 000$ ), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Όλοι οι βαθμοί βαρύτητας κατηγορία συχνότητας	Όλοι οι βαθμοί (%)	Βαθμού 3-4 (%)
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>			
Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού	Συχνές	4 (4,3)	0
Πνευμονία	Συχνές	2 (2,1)	2 (2,1)
Κυτταρίτιδα	Συχνές	2 (2,1)	1 (1,1)
Γαστρεντερίτιδα	Συχνές	1 (1,1)	0
Λοίμωξη του παχέος εντέρου	Συχνές	1 (1,1)	0
Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές	1 (1,1)	0
Περικογχική κυτταρίτιδα	Συχνές	1 (1,1)	0
Ιγμορίτιδα	Συχνές	1 (1,1)	1 (1,1)
Βακτηριαμία από σταφυλόκοκκο	Συχνές	1 (1,1)	0
<b>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</b>			
Αναιμία	Συχνές	3 (3,2)	0
Ουδετεροπενία	Συχνές	1 (1,1)	1 (1,1)
<b>Ενδοκρινικές διαταραχές</b>			
Υποθυρεοειδισμός	Συχνές	2 (2,1)	0
<b>Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές</b>			
Μειωμένη όρεξη	Συχνές	6 (6,4)	1 (1,1)
Υπεργλυκαιμία	Συχνές	4 (4,3)	0
Υποφωσφοραιμία	Συχνές	2 (2,1)	0
Υπερλιπιδαιμία	Συχνές	2 (2,1)	0
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	10 (10,6)	0
Περιφερική νευροπάθεια	Συχνές	4 (4,3)	0
Ζάλη	Συχνές	2 (2,1)	0
Παραίσθησία	Συχνές	2 (2,1)	0
Ημικρανία	Συχνές	1 (1,1)	0
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Υπέρταση	Συχνές	2 (2,1)	1 (1,1)
Υπόταση	Συχνές	1 (1,1)	1 (1,1)
<b>Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου</b>			
Δύσπνοια	Συχνές	6 (6,4)	1 (1,1)
Βήχας	Συχνές	2 (2,1)	0
Υποξία	Συχνές	2 (2,1)	2 (2,1)
Πνευμονική εμβολή	Συχνές	2 (2,1)	1 (1,1)

<b>Γαστρεντερικές διαταραχές</b>			
Ναυτία	Πολύ συχνές	11 (11,7)	1 (1,1)
Διάρροια	Πολύ συχνές	12 (12,8)	2 (2,1)
Έμετος	Συχνές	8 (8,5)	1 (1,1)
Δυσκοιλιότητα	Συχνές	5 (5,3)	1 (1,1)
Κοιλιακό άλγος	Συχνές	2 (2,1)	0
Διάταση κοιλίας	Συχνές	2 (2,1)	0
Κοιλιακή δυσφορία	Συχνές	2 (2,1)	0
Δυσπλασία της γλώσσας	Συχνές	1 (1,1)	0
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Κνησμός	Συχνές	1 (1,1)	0
Εξάνθημα	Συχνές	1 (1,1)	0
Πομφολυγώδης δερματίτιδα	Συχνές	1 (1,1)	0
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Πόνος σε ράχη	Συχνές	3 (3,2)	0
Μυϊκοί σπασμοί	Συχνές	2 (2,1)	0
Αρθραλγία	Συχνές	2 (2,1)	0
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης</b>			
Κόπωση	Πολύ συχνές	19 (20,2)	1 (1,1)
Περιφερικό οίδημα	Συχνές	3 (3,2)	0
Πυρεξία	Συχνές	2 (2,1)	0
Αίσθημα κακουχίας	Συχνές	1 (1,1)	0
Εντοπισμένο οίδημα	Συχνές	1 (1,1)	0
Σύνδρομο πολυοργανικής δυσλειτουργίας	Συχνές	1 (1,1)	1 (1,1)
Διόγκωση	Συχνές	1 (1,1)	0
<b>Διερευνήσεις</b>			
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Συχνές	7 (7,4)	1 (1,1)
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Συχνές	5 (5,3)	1 (1,1)
Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση	Συχνές	4 (4,3)	1 (1,1)
Μειωμένο σωματικό βάρος	Συχνές	3 (3,2)	0
Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Συχνές	3 (3,2)	0
Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος	Συχνές	3 (3,2)	1 (1,1)
Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	Συχνές	2 (2,1)	0
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Συχνές	2 (2,1)	0
Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων	Συχνές	2 (2,1)	0
Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων	Συχνές	2 (2,1)	1 (1,1)
Αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη	Συχνές	1 (1,1)	0
Αυξημένη προκαλσιτονίνη	Συχνές	1 (1,1)	0

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Αύξηση ηπατικών ενζύμων*

Η AST, η ALT και η GGT αυξήθηκαν εντός του πρώτου μήνα θεραπείας με μελουμοσουδίλη, αλλά η επίπτωση μειώθηκε στη συνέχεια. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης μετά από αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, βλ. παράγραφο 4.2. Για τη συνιστώμενη παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων, βλ. παράγραφο 4.4.

### Αιματολογικές αντιδράσεις

Αναιμία (οποιοδήποτε βαθμού βαρύτητας) εμφανίστηκε στο 12,5% των ασθενών και αναιμία βαθμού  $\geq 3$  εμφανίστηκε στο 4,2% των ασθενών. Δεν παρατηρήθηκαν σταθερές διαφορές στον χρόνο έως την πρώτη εμφάνιση αναιμίας μεταξύ των δοσολογικών ομάδων στη συγκεντρωτική ανάλυση. Η υψηλότερη επίπτωση της αναιμίας ήταν μεταξύ των 3 και < 6 μηνών. Το μόνο συμβάν σοβαρής ουδετεροπενίας εμφανίστηκε την ημέρα 253, δηλ. περίπου 8 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με μπελουμοσουδίλη. Βλ. τροποποιήσεις σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, παράγραφος 4.2.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς με ήπια και μέτρια cGVHD όταν αξιολογήθηκαν με βάση τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία, καθώς και την ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Αναφορικά με τους ασθενείς με σοβαρή cGVHD, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με την ήπια δυσλειτουργία και τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε εφήβους. Συνολικά τρεις έφηβοι ασθενείς (2 στην ομάδα των 200 mg μία φορά την ημέρα και 1 στην ομάδα των 200 mg δύο φορές την ημέρα) έλαβαν μπελουμοσουδίλη στη μελέτη KD025-213. Κατά τη μετεγκριτική εμπειρία και την παρηγορητική χρήση, 112 έφηβοι έχουν λάβει θεραπεία με μπελουμοσουδίλη και έχουν αναφερθεί πληροφορίες για την ασφάλεια. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία (4,6%) και κεφαλαλγία (2,8%). Το προφίλ ασφάλειας της μπελουμοσουδίλης σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας  $\geq 12$  ετών) με cGVHD ήταν σε συμφωνία ως προς τον τύπο, τη φύση και τη βαρύτητα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας στους ενήλικους ασθενείς.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με μπελουμοσουδίλη. Έχουν χορηγηθεί εφάπαξ δόσεις έως 1 000 mg με αποδεκτή ανοχή σε υγιείς εθελοντές. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να λαμβάνονται αμέσως όλα τα ενδεδειγμένα υποστηρικτικά μέτρα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA48

### Μηχανισμός δράσης

Η μπελουμοσουδίλη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της σχετιζόμενης με την οικογένεια πρωτεϊνών Rho, πρωτεϊνικής κινάσης 2 που περιέχει περιοχή εσπειραμένου σπειράματος (coiled-coil) (ROCK2), ο οποίος διαμεσολαβεί στη σηματοδότηση σε οδούς της λειτουργίας των ανοσοκυττάρων και της ίνωσης.

## Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

### *Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία*

Σε έκθεση 2,2 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη έκθεση με την εγκεκριμένη συνιστώμενη δόση, η μπελουμοσουδίλη δεν παρατείνει το διάστημα QT σε οποιονδήποτε κλινικά σημαντικό βαθμό.

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

### *Μελέτη KD025-213*

Η KD025-213 ήταν μία φάσης 2, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη της μπελουμοσουδίλης για τη θεραπεία ασθενών με cGVHD. Ο ενήλικος πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας (ITT) περιλάμβανε 156 ασθενείς. Επιλέξιμοι για τη μελέτη ήταν ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω που είχαν λάβει 2 έως 5 προηγούμενες γραμμές συστηματικής θεραπείας και έχρηζαν επιπρόσθετης θεραπείας. Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν σταθερή δόση κορτικοστεροειδών για δυο εβδομάδες πριν από την είσοδο στη μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν μπελουμοσουδίλη από στόματος σε δόση 200 mg μία φορά την ημέρα ή 200 mg δύο φορές την ημέρα. Οι ασθενείς αποκλείονταν από τη μελέτη εάν είχαν αριθμό αιμοπεταλίων  $< 50 \times 10^9/L$ , απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων  $< 1,5 \times 10^9/L$ , επίπεδα AST ή ALT  $> 3 \times ULN$ , ολική χολερυθρίνη  $> 1,5 \times ULN$ , QTc(F)  $> 480$  ms, eGFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή FEV1  $\leq 39\%$ .

Η μπελουμοσουδίλη χορηγήθηκε επιπρόσθετα στη συνεχιζόμενη χορήγηση καθιερωμένων θεραπειών για την cGVHD, όπως κορτικοστεροειδή, αναστολείς της καλσινευρίνης (CNI, κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους), σιρόλιμους, ECP και/ή τοπικές ή εισπνεόμενες θεραπείες σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος, εφόσον χορηγούνταν σε σταθερή δόση/σχήμα κατά την είσοδο στη μελέτη. Επιτρέπονταν παροδικές αυξήσεις στη δοσολογία των κορτικοστεροειδών (έως 1 mg/kg/ημέρα ισοδύναμο πρεδνιζόνης) για έως 6 εβδομάδες για έξαρση της cGVHD. Η αυξημένη δόση κορτικοστεροειδών για  $> 6$  εβδομάδες, ή η εκδήλωση περισσότερων από 2 επεισοδίων έξαρσης της cGVHD κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της θεραπείας με μπελουμοσουδίλη, καθώς επίσης και η έναρξη νέας συστηματικής θεραπείας για cGVHD, θεωρούνταν αποτυχία της θεραπείας.

Στους ενήλικους ασθενείς που εντάχθηκαν στο σκέλος της δόσης των 200 mg (N=78) μία φορά την ημέρα, η διάμεση ηλικία ήταν 53 έτη (εύρος: 21 έως 77 έτη), το 63% ήταν άνδρες και το 85% ήταν λευκοί. Η πλειοψηφία (73%) των ασθενών είχαν σοβαρή cGVHD και το 81% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στην τελευταία συστηματική θεραπεία τους πριν από την ένταξη στη μελέτη. Τα εμπλεκόμενα όργανα στην έναρξη της μελέτης ήταν το δέρμα (82%), οι αρθρώσεις/περιτονίες (77%), οι οφθαλμοί (73%), οι πνεύμονες (35%), το στόμα (53%), ο οισοφάγος (30%), το ανώτερο γαστρεντερικό (GI) (18%), το κατώτερο GI (9%) και το ήπαρ (13%). Στο 51% των ασθενών υπήρχε εμπλοκή τεσσάρων ή περισσότερων οργάνων. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες συστηματικές συγχορηγούμενες θεραπείες που λάμβαναν οι ασθενείς την Ημέρα 1 του Κύκλου 1 στη μελέτη KD025-213 ήταν κορτικοστεροειδή, CNI (τακρόλιμους ή κυκλοσπορίνη), σιρόλιμους, MMF και ECP. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών συστηματικής θεραπείας cGVHD ήταν 3,0. Στη μελέτη εντάχθηκαν επίσης 2 έφηβοι ασθενείς, ηλικίας 12 και 13 ετών στο σκέλος των 200 mg μία φορά την ημέρα.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας του ποσοστού συνολικής ανταπόκρισης (ORR) ορίστηκε ως το ποσοστό των συμμετεχόντων που πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση (CR [αποδρομή όλων των εκδηλώσεων σε κάθε όργανο ή θέση]) ή μερική ανταπόκριση (PR [βελτίωση σε τουλάχιστον ένα όργανο ή μία θέση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε οποιοδήποτε άλλο όργανο ή θέση]) σε οποιαδήποτε εκτίμηση της ανταπόκρισης μετά την έναρξη της μελέτης σύμφωνα με το Ομόφωνο Πρόγραμμα Ανάπτυξης Κριτηρίων για Κλινικές Μελέτες στη cGVHD του NIH του 2014. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τη διάρκεια της ανταπόκρισης και τον χρόνο έως την εμφάνιση ανταπόκρισης. Ανταποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένης της πλήρους ανταπόκρισης, επιτεύχθηκαν σε όλα τα εμπλεκόμενα όργανα (δέρμα, οφθαλμοί, στόμα, οισοφάγος, ανώτερο γαστρεντερικό, κατώτερο γαστρεντερικό, ήπαρ, πνεύμονες και αρθρώσεις/περιτονίες). Τα αποτελέσματα για το ORR και τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3: Ποσοστό βέλτιστης συνολικής ανταπόκρισης και άλλα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα, πληθυσμός ενηλίκων ITT**

Μεταβλητή	Μπελουμοσουδίλη 200 mg μία φορά την ημέρα (N = 78)
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (%)	73,1
95% CI του ORR (%)	61,8, 82,5
Πλήρης ανταπόκριση (%)	5,1
Μερική ανταπόκριση (%)	67,9
ORR στους 6 μήνες (%)	43,6
95% CI του ORR σε 6 μήνες (%)	32,4, 55,3
#Διάρκεια ανταπόκρισης κατά K-M (πρωτεύον), διάμεση τιμή, εβδομάδες (95% CI)	23,9 (11,43, 50,43)
Χρόνος έως την εμφάνιση ανταπόκρισης, διάμεση τιμή, εβδομάδες (εύρος)	4,43 (3,7, 80,1)

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ORR = ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, K M = Kaplan-Meier, NR= δεν επετεύχθη, ITT = πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας

Σημείωση: Περικοπή δεδομένων: 02 Σεπτεμβρίου 2022

Σημείωση: Το αμφίπλευρο ακριβές CI του ORR υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Clopper-Pearson.

Σημείωση: Για τη διάρκεια της ανταπόκρισης και τον χρόνο έως την εμφάνιση ανταπόκρισης χρησιμοποιήθηκε ο πληθυσμός των ανταποκριθέντων. Τα ποσοστά υπολογίζονται με βάση τον αριθμό του πληθυσμού ITT.

#Ως διάρκεια της ανταπόκρισης (πρωτεύον) ορίζεται ο χρόνος από την πρώτη εμφάνιση ανταπόκρισης έως την επιδείνωση από τη βέλτιστη ανταπόκριση (π.χ. CR σε PR ή PR-LR), την έναρξη νέας συστηματικής θεραπείας ή τον θάνατο.

Ως ORR ορίζεται το ποσοστό των συμμετεχόντων που πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση (CR) ή μερική ανταπόκριση (PR) οποιαδήποτε στιγμή απουσία νέας συστηματικής θεραπείας για cGVHD σύμφωνα με το Ομόφωνο Πρόγραμμα Ανάπτυξης Κριτηρίων για Κλινικές Μελέτες στη cGVHD του NIH του 2014 και με βάση την εκτίμηση των ερευνητών.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνολικά 3 έφηβοι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με μελουμοσουδίλη σε δόση 200 mg μία φορά την ημέρα στις παρεμβατικές κλινικές μελέτες και σε αυτούς τους ασθενείς παρακολούθηθηκε η ανταπόκριση στη μελουμοσουδίλη. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μελουμοσουδίλης σε εφήβους ηλικίας 12 έως 18 ετών υποστηρίζονται από στοιχεία από τη μελέτη KD025-213.

Στη μελέτη KD025-213, δύο έφηβοι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με μελουμοσουδίλη σε δόση 200 mg μία φορά την ημέρα. Ο ένας από αυτούς πέτυχε PR. Στον ασθενή με ανταπόκριση ο χρόνος έως την εμφάνιση ανταπόκρισης (TTR) ήταν 53 ημέρες και η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) 820 ημέρες.

Με βάση τις προβλέψεις μοντέλου PK, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αναμένεται να είναι παρόμοιες στους εφήβους και τους ενήλικους ασθενείς.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη μελουμοσουδίλη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της χρόνιας νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Ο διάμεσος  $T_{max}$  της μελουμοσουδίλης σε όλες τις μελέτες ήταν περίπου 3 ώρες. Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση δόσης μελουμοσουδίλης των 200 mg, η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα (% συντελεστή διακύμανσης) ήταν 64% (17%).

### Επιδράσεις της τροφής

Σε υγιή άτομα, η χορήγηση εφάπαξ δόσης μελουμοσουδίλης των 200 mg μαζί με ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και υψηλή θερμιδική αξία (800 έως 1 000 χιλιοθερμίδες και περίπου 50% του συνολικού θερμιδικού περιεχομένου του γεύματος να προέρχεται από λιπαρά) αύξησε τη  $C_{max}$  της μελουμοσουδίλης σε τιμή 2,25 φορές υψηλότερη της τιμής μετά τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας και την AUC σε τιμή 2 φορές υψηλότερη της τιμής μετά τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Ο διάμεσος  $T_{max}$  καθυστέρησε κατά 0,5 ώρες.

Με βάση μοντέλο πληθυσμιακής PK, η μέση AUC σε σταθερή κατάσταση (% συντελεστή διακύμανσης) σε ασθενείς με cGVHD που λάμβαναν δόση 200 mg μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή ήταν 18 800 (33%) h•ng/mL. Η μέση  $C_{max}$  σε σταθερή κατάσταση ήταν 2 230 (31%) ng/mL. Με χορήγηση μία φορά την ημέρα, οι συγκεντρώσεις της μελουμοσουδίλης σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν με αναλογία συσσώρευσης 1,2.

### Κατανομή

Με βάση μοντέλο πληθυσμιακής PK, η φαρμακοκινητική περιγράφηκε με ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων με μέση ημίσεια ζωή κατανομής 1,57 ώρες (78%). Ο μέσος (% συντελεστή διακύμανσης, CV) φαινομενικός όγκος κατανομής της μελουμοσουδίλης στο κεντρικό διαμέρισμα ήταν 35,8 L (93%). Σε *in vitro* παρασκευάσματα, η σύνδεση με τη λευκωματίνη του ανθρώπινου ορού ήταν 99,9% και η σύνδεση με την ανθρώπινη α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη ήταν 98,6%.

### Βιομετασχηματισμός

Με βάση *in vitro* εκτίμηση, το CYP3A4 ήταν η κυρίαρχη ισομορφή του CYP που ευθύνεται για τον μεταβολισμό της μελουμοσουδίλης, παρότι συνέβαλαν και τα CYP2C8, CYP2D6 και UGT1A9 σε μικρότερο βαθμό.

### Αποβολή

Τα αποτελέσματα μοντέλου πληθυσμιακής PK σε ασθενείς με cGVHD έδειξαν ότι η μέση (% συντελεστή διακύμανσης, CV) ημίσεια ζωή αποβολής της μελουμοσουδίλης ήταν 32,9 ώρες (15%). Η μέση (% CV) φαινομενική κάθαρση της μελουμοσουδίλης σε ασθενείς ήταν 12,5 L/h (38%).

Τα αποτελέσματα της μελέτης Ισοζυγίου Μάζας στον Άνθρωπο έδειξαν ότι η απέκκριση στα κόπρανα είναι η κύρια οδός απέκκρισης (85% της δόσης). Από τη δόση που ανακτήθηκε στα κόπρανα, το 30% ήταν μητρική μελουμοσουδίλη. Λιγότερο από 5% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στη μελουμοσουδίλη ( $C_{max}$  και AUC) φαίνεται να είναι ελαφρώς μεγαλύτερη από ανάλογη της δόσης στο δοσολογικό εύρος των 20 έως 500 mg μία φορά την ημέρα, αλλά μικρότερη από ανάλογη της δόσης με δόσεις άνω των 500 mg σε υγιή άτομα. Σε συμμετέχοντες με cGVHD, η αύξηση της έκθεσης μεταξύ των 200 και 400 mg είναι κατά προσέγγιση αναλογική.

## Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση ανάλυση πληθυσμιακής PK, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της μπελουμοσουδίλης αναφορικά με την ηλικία (20 έως 77 ετών), τη φυλή, το φύλο ή το σωματικό βάρος (38,6 έως 143 kg).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Με βάση ανάλυση πληθυσμιακής PK, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της μπελουμοσουδίλης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί.

### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Μετά από εφάπαξ δόση μπελουμοσουδίλης των 200 mg, οι αλλαγές στην έκθεση στη μπελουμοσουδίλη σε άτομα με διάφορους βαθμούς έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας, με βάση τη βαθμολογία Child-Pugh, χωρίς GVHD στο ήπαρ σε σχέση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4: Επίδραση διαφόρων βαθμών έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας στην έκθεση στη μπελουμοσουδίλη**

Κατηγορία έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας	Μεταβολές στην έκθεση στη μπελουμοσουδίλη σε άτομα με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία			
	Συνολικές συγκεντρώσεις (ελεύθερη + δεσμευμένη ουσία)		Συγκεντρώσεις ελεύθερης ουσίας	
	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>max</sub>	AUC
Ήπια (Child-Pugh A)	Αύξηση κατά 1,2 φορές	Αύξηση κατά 1,4 φορές	Μείωση κατά 14%	Μείωση κατά 19%
Μέτρια (Child-Pugh B)	Μείωση κατά 6%	Αύξηση κατά 1,5 φορές	Μείωση κατά 12%	Αύξηση κατά 1,4 φορές
Σοβαρή (Child-Pugh C)	Αύξηση κατά 1,3 φορές	Αύξηση κατά 4,2 φορές	Αύξηση κατά 5,4 φορές	Αύξηση κατά 16 φορές

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν παρατηρήθηκαν σημεία PK ανομοιότητας στους τρεις έφηβους ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα ελάχιστα δεδομένα φαρμακοκινητικής.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκε τοξικότητα σε μέσες συγκεντρώσεις μπελουμοσουδίλης στο πλάσμα χαμηλότερες ή παρόμοιες με την αναμενόμενη έκθεση στον άνθρωπο και στις μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, η τοξικότητα παρατηρήθηκε σε επίπεδα χαμηλότερα από την αναμενόμενη έκθεση στον άνθρωπο.

Δεν βρέθηκαν ενδείξεις ειδικού κινδύνου για τον άνθρωπο σχετικά με τη φαρμακολογική ασφάλεια ή τη γονοτοξικότητα σε μελέτες *in vitro* και *in vivo*.

### Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενης χορήγησης δόσεων από στόματος σε αρουραίους και σκύλους, οι ανεπιθύμητες επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ένα ή και στα δύο είδη περιλάμβαναν τοξικότητες στο γαστρεντερικό (έμεση, υδαρή κόπρανα και/ή μη φυσιολογικό μαύρο περιεχόμενο, αυξημένη σιελόρροια), στο ήπαρ (αυξημένα ηπατικά ένζυμα, υπερτροφία/αυξημένο βάρος οργάνου και χολόσταση/φλεγμονή), στους νεφρούς (αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος, σωληναριακές αλλοιώσεις, αποχρωματισμός, ενδοκυτταρικά πρωτεϊνικά σταγονίδια στο επιθήλιο), στο αιμοποιητικό και λεμφικό σύστημα (αναγεννητική αναιμία, μείωση λεμφοκυττάρων στον σπλήνα και στον θύμο αδένα) και στο αναπαραγωγικό σύστημα.

#### Διαταραχή της γονιμότητας

Σε αρσενικούς αρουραίους και σκύλους, οι τοξικότητες περιλάμβαναν χαμηλότερο βάρος επιδιδυμίδας και όρχεων που συσχετίζεται με μη φυσιολογικά ευρήματα στο σπέρμα όπως πολυεστιακή αμφοτερόπλευρη εκφύλιση σπερματοζωαρίων στην επιδιδυμίδα και τους όρχεις, και πολυπύρηνες σπερματίδες στους όρχεις, καθώς και μειωμένη κινητικότητα και αριθμό σπερματοζωαρίων. Στις μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων, οι αλλαγές ήταν αναστρέψιμες στους σκύλους, αλλά όχι πλήρως αναστρέψιμες στους αρουραίους.

Σε θηλυκούς αρουραίους παρατηρήθηκε χαμηλότερο βάρος μήτρας που συσχετίστηκε με υποπλασία της μήτρας/του τραχήλου και μειωμένη ανάπτυξη των ωοθυλακίων στις ωοθήκες που σχετίζεται με την ανεπιθύμητη επίδραση της μείωσης σωματικού βάρους. Αυτές οι αλλαγές ήταν αναστρέψιμες.

#### Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη

Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις σε θηλυκούς αρουραίους (που έλαβαν θεραπεία με μελουμοσουδίλη ή δεν έλαβαν θεραπεία αλλά ζευγάρωσαν με αρσενικά που έλαβαν θεραπεία) περιλάμβαναν αυξημένη απώλεια πριν ή μετά την εμφύτευση, μειωμένο αριθμό βιώσιμων εμβρύων και εμβρυϊκές δυσπλασίες όπως απουσία πρωκτού και ουράς, ομφαλοκήλη και θολωτή κεφαλή.

Σε κουνέλια, παρατηρήθηκαν τοξικότητα στη μητέρα και επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου (συμπεριλαμβανομένης της αποβολής, της αυξημένης απώλειας μετά την εμφύτευση, του μειωμένου ποσοστού ζώντων εμβρύων και του μειωμένου σωματικού βάρους και των σκελετικών/έξωτερικών δυσπλασιών στα έμβρυα).

#### Καρκινογένεση

Δεν αναφέρθηκαν καρκινογόνες επιδράσεις σε διαγονιδιακά ποντίκια.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική  
Υπρομελλόζη  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Στεατικό μαγνήσιο  
Διοξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο

#### Επικάλυψη του δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)  
Τάλκης (E553b)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και αφυγραντικό γέλης διοξειδίου του πυριτίου.

Μέγεθος συσκευασίας: 28 ή 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 201/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

## **Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
<p>Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Rezurock σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg) με cGVHD, όταν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν εγκριθεί για χρήση στην cGVHD παρέχουν περιορισμένο κλινικό όφελος ή δεν είναι κατάλληλα, ο ΚΑΚ θα υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα της Μελέτης EFC22965, μιας Φάσης III, τυχαιοποιημένης, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρικής μελέτης της μελουμοσουδίλης έναντι της καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο.</p>	<p>4<sup>ο</sup> τρίμηνο 2029</p>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**

### **ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

REZUROCK 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
μπελουμοσουδίλη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μεσυλική μπελουμοσουδίλη που ισοδυναμεί με 200 mg μπελουμοσουδίλης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην καταπίνετε το αφυγραντικό.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rezurock 200 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΦΙΑΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

REZUROCK 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
μπελουμοσουδίλη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μεσυλική μπελουμοσουδίλη που ισοδυναμεί με 200 mg μπελουμοσουδίλης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/26/2015/001 28 δισκία

EU/1/26/2015/002 30 δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Rezurock 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπελουμοσουδίλη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rezurock και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rezurock
3. Πώς να πάρετε το Rezurock
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rezurock
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Rezurock και ποια είναι η χρήση του

Το Rezurock περιέχει τη δραστική ουσία μπελουμοσουδίλη, η οποία ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται ανοσοκατασταλτικά.

Το Rezurock χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg) με χρόνια νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD) όταν άλλες επιλογές θεραπείας παρέχουν περιορισμένο κλινικό όφελος, δεν είναι κατάλληλες ή έχουν εξαντληθεί.

Η χρόνια GVHD μπορεί να εμφανιστεί εβδομάδες ή μήνες αφότου υποβληθείτε σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή αρχέγονων κυττάρων (αιμοποιητικά κύτταρα). Τα κύτταρα που μεταμοσχεύονται από τον δότη (το μόσχευμα) επιτίθενται στον οργανισμό (στον ξενιστή) προκαλώντας φλεγμονή και βλάβη σε πολλά όργανα όπως το δέρμα, το ήπαρ ή το πεπτικό σύστημα.

Η δραστική ουσία στο Rezurock, η μπελουμοσουδίλη, δρα αναστέλλοντας ένα ένζυμο (πρωτεΐνη) που ονομάζεται ROCK2, το οποίο εμπλέκεται στον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το ανοσοποιητικό σας σύστημα (η φυσική άμυνα του οργανισμού). Αυτό μειώνει τη φλεγμονή και την περαιτέρω βλάβη στα όργανα.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rezurock

##### Μην πάρετε το Rezurock

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μπελουμοσουδίλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε

- εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα χωρίς GVHD στο ήπαρ

Εάν δεν είστε βέβαιοι για το αν ισχύουν για εσάς οι παραπάνω περιπτώσεις, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Rezurock.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Rezurock εάν:

- είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, καθώς το Rezurock μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας (βλ. παράγραφο «Κύηση, θηλασμός, γονιμότητα και αντισύλληψη»).
- θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, καθώς το Rezurock μπορεί ενδεχομένως να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ένα παιδί που θηλάζει (βλ. παράγραφο «Κύηση, θηλασμός, γονιμότητα και αντισύλληψη»).
- έχετε ηπατικά προβλήματα. Πρέπει να κάνετε εξετάσεις αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rezurock, συμπεριλαμβανομένων εξετάσεων με τις οποίες παρακολουθείται πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας.
- παίρνετε άλλα φάρμακα (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Rezurock»).

### **Παιδιά**

Μη χορηγείτε το Rezurock σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg, επειδή το Rezurock δεν έχει μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

### **Άλλα φάρμακα και Rezurock**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το Rezurock μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης των άλλων φαρμάκων και τα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Rezurock.

Ενημερώστε ειδικά τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των φαρμάκων ή τη δόση του Rezurock.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Rezurock μειώνοντας την ποσότητα του Rezurock στο αίμα:

- Ριφαμπίνη (χρησιμοποιείται για τη φυματίωση).
- Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων όπως ομεπραζόλη ή ραμπεπραζόλη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της παραγωγής οξέων στο στομάχι).
- Άλλοι παράγοντες μείωσης των γαστρικών οξέων (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της παραγωγής οξέων στο στομάχι).

Το Rezurock ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με αυτά τα φάρμακα αυξάνοντας τις ποσότητες αυτών των φαρμάκων στο αίμα:

- Στατίνες όπως η ροσουβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης).
- Δαβιγατράνη (χρησιμοποιείται για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος στο σώμα).
- Ραλετεγκραβίρη (για τον ιό HIV).
- Σιρόλιμους ή τακρόλιμους (χρησιμοποιείται για την πρόληψη της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή).

Εάν δεν είστε βέβαιοι εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Rezurock.

Ενώσω παίρνετε το Rezurock, δεν θα πρέπει ποτέ να ξεκινήσετε οποιαδήποτε νέα φάρμακα χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα συνταγογραφούμενα φάρμακα, τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα και τα φυτικά ή εναλλακτικά φάρμακα.

Διατηρείτε μία λίστα με όλα τα φάρμακα που παίρνετε για να τη δείχνετε στον γιατρό και τον φαρμακοποιό σας όταν παίρνετε ένα νέο φάρμακο.

### **Το Rezurock με τροφή**

Το Rezurock πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή. Βλ. παράγραφο 3.

## **Κύηση, θηλασμός, γονιμότητα και αντισύλληψη**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν θηλάζετε. Εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Κύηση

Μην πάρετε το Rezurock κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επειδή το Rezurock μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν είστε έγκυος πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία. Εάν μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε το Rezurock, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

### Αντισύλληψη

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν είστε έγκυος πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Rezurock. Αυτό θα γίνει επειδή το Rezurock μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε ένα αγέννητο μωρό. Πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Rezurock και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Εάν είστε άνδρας με σύντροφο σε αναπαραγωγική ηλικία, η σύντροφός σας θα πρέπει να αποφύγει την εγκυμοσύνη ενόσω λαμβάνετε το Rezurock. Πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Rezurock και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με το ποιες μέθοδοι αντισύλληψης είναι κατάλληλες για εσάς κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Rezurock.

### Θηλασμός

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rezurock και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση. Το Rezurock μπορεί να είναι επιβλαβές για ένα παιδί που θηλάζει.

### Γονιμότητα

Με βάση μελέτες σε ζώα, το Rezurock μπορεί να προκαλέσει προσωρινή στειρότητα.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Εάν αισθανθείτε κόπωση ή ζάλη αφότου πάρετε το Rezurock, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

## **Το Rezurock περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Rezurock**

Πάντοτε να παίρνετε το Rezurock αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Η συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες και τους εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg) είναι ένα δισκίο (που περιέχει 200 mg μπελουμοσουδίλης) το οποίο λαμβάνεται μια φορά την ημέρα από το στόμα την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό και μαζί με ένα γεύμα.

Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση του Rezurock εάν παίρνετε επίσης ορισμένα άλλα φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης της μελουμοσουδίνης.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να σταματήσετε να παίρνετε το Rezurock για ένα διάστημα ή οριστικά, ανάλογα με το πόσο καλά ανέχεστε τη θεραπεία.

#### **Διάρκεια της θεραπείας**

Θα πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία μέχρι να σας πει ο γιατρός σας να τη σταματήσετε.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rezurock από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rezurock από την κανονική, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή πηγαίστε αμέσως στο πλησιέστερο νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rezurock**

Εάν παραλείψετε μία δόση του Rezurock, θα πρέπει να την πάρετε αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα, μόνο εάν:

- παίρνετε το Rezurock μία φορά την ημέρα και έχουν περάσει λιγότερες από 12 ώρες από τη στιγμή που έπρεπε να πάρετε τη δόση σας
- παίρνετε το Rezurock δύο φορές την ημέρα και έχουν περάσει λιγότερες από 6 ώρες από τη στιγμή που έπρεπε να πάρετε τη δόση σας

Αφού πάρετε τη δόση που παραλείφθηκε, πάρτε την επόμενη δόση του Rezurock τη συνηθισμένη ώρα.

Εάν παραλείψετε μια δόση του Rezurock, δεν θα πρέπει να την πάρετε εάν:

- παίρνετε το Rezurock μία φορά την ημέρα και έχουν περάσει περισσότερες από 12 ώρες από τη στιγμή που έπρεπε να πάρετε τη δόση σας
- παίρνετε το Rezurock δύο φορές την ημέρα και έχουν περάσει περισσότερες από 6 ώρες από τη στιγμή που έπρεπε να πάρετε τη δόση σας

Σε αυτές τις περιπτώσεις, αφήστε τη δόση που παραλείψατε και πάρτε την επόμενη δόση του Rezurock τη συνηθισμένη ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη του Rezurock**

Εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη του Rezurock, μην πάρετε άλλη δόση Rezurock. Πάρτε την επόμενη δόση του Rezurock τη συνηθισμένη ώρα.

Εάν έχετε οποιοσδήποτε άλλες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.

#### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Βήχας, πόνος στον θώρακα, λαχάνιασμα, πυρετός. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα πνευμονίας.
- Αισθάνεστε ότι δεν μπορείτε να αναπνεύσετε ή να σκεφτείτε σωστά. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα υποξίας (χαμηλό οξυγόνο).
- Φλεγμονή του εν τω βάθει δερματικού ιστού. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα κυτταρίτιδας.

- Πόνος στην κοιλιά, διάρροια, πυρετός. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα λοίμωξης του παχέος εντέρου.
- Φλεγμονή που επηρεάζει τα βλέφαρα και το περιβάλλον δέρμα. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα περικογχικής κυτταρίτιδας.
- Πυρετός, ρίγη και χαμηλή αρτηριακή πίεση. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα βακτηριαμίας από σταφυλόκοκκο (λοίμωξη στην κυκλοφορία του αίματος).
- Κοινό κρυολόγημα, λοίμωξη στη μύτη ή στον φάρυγγα (ανώτερο αναπνευστικό σύστημα).
- Λαχάνιασμα και πόνος στο στήθος. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα πνευμονικής εμβολής (θρόμβος σε αιμοφόρο αγγείο στους πνεύμονες).
- Διάρροια
- Τάση για εμετό (ναυτία)
- Πληγές στη γλώσσα σας που δεν επουλώνονται μπορεί να είναι σημείο παρουσίας μη φυσιολογικών κυττάρων (τα οποία μπορεί να γίνουν καρκινικά). Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα δυσπλασίας της γλώσσας.
- Έμετος
- Αίσθημα μεγάλης αδυναμίας, έμετος, πυρετός, ρίγη, σύγχυση, ταχυπαλμία. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα δύο ή περισσότερων συστημάτων οργάνων σας που δεν μπορούν να υποστηρίξουν τις ανάγκες του σώματός σας (σύνδρομο πολυοργανικής δυσλειτουργίας).

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Στις άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται αυτές που αναφέρονται παρακάτω. Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, ενημερώστε τον γιατρό σας.

#### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- Πονοκέφαλος
- Υπερβολική κούραση

#### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

- Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- Υποδραστήριοι θυρεοειδής αδένες (υποθυρεοειδισμός)
- Μειωμένη όρεξη
- Υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία)
- Χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα (υποφωσφοραιμία)
- Υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (υπερλιπιδαιμία)
- Νευρική βλάβη στα χέρια και στα πόδια (περιφερική νευροπάθεια)
- Ζάλη
- Αισθήσεις όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, αίσθημα νυγμού (παραίσθησια)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Ξαφνικό λαχάνιασμα ή δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)
- Βήχας
- Δυσκοιλιότητα
- Πόνος στην κοιλιά (κοιλιακή χώρα)
- Πρήξιμο της κοιλιάς
- Κοιλιακή δυσφορία
- Πόνος στη μέση
- Μυϊκοί σπασμοί
- Πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- Πρήξιμο, ιδίως των αστραγάλων και των άκρων ποδών (περιφερικό οίδημα)
- Πυρετός
- Μη φυσιολογική δοκιμασία της ηπατικής λειτουργίας
- Απώλεια βάρους
- Αύξηση των επιπέδων της κρεατινοφωσφοκινάσης, ενός ενζύμου (πρωτεΐνη) που απελευθερώνεται στο αίμα όταν οι μύες έχουν υποστεί βλάβη
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα, των συστατικών που συντελούν στην πήξη του αίματος
- Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης, σημείο επιδεινούμενων νεφρικών προβλημάτων
- Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων στο αίμα, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων

- Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων
- Πόνος στην κοιλιά, διάρροια, πυρετός. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα γαστρεντερίτιδας.
- Φλεγμονή της μύτης και του λαιμού
- Λοίμωξη των ιγμορείων
- Πονοκέφαλος (ημικρανία)
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Κνησμός
- Εξάνθημα
- Φλεγμονή του δέρματος με μεγάλες φουσκάλες (πομφολυγώδης δερματίτιδα)
- Γενική αδιαθεσία (αίσθημα κακουχίας)
- Τοπικό πρήξιμο
- Κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη)
- Αυξημένα επίπεδα προκαλσιτονίνης, μιας πρωτεΐνης στο αίμα που αποτελεί δείκτη λοίμωξης

Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση του Rezurock, να σταματήσει προσωρινά ή να σταματήσει οριστικά τη θεραπεία με Rezurock εάν έχετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Rezurock**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Rezurock**

Η δραστική ουσία είναι η μελουμοσουδίλη (ως μεσυλική). Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg μελουμοσουδίλης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας του δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υπρομελλόζη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, στεατικό μαγνήσιο, κolloειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου.

Επικάλυψη του δισκίου: πολυβινυλαλκοόλη (E1203), διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521), τάλκης (E553b), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

### **Εμφάνιση του Rezurock και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rezurock είναι υποκίτρινα έως κίτρινα, ωοειδούς σχήματος δισκία με χαραγμένη την ένδειξη «KDM» στη μία πλευρά και το «200» στην άλλη πλευρά.

Το Rezerock διατίθεται σε πλαστική φιάλη με πώμα ασφαλείας για παιδιά σε συσκευασία των 28 ή 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Η φιάλη περιέχει έναν φακελίσκο με αφυγραντικό.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

#### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

#### **България**

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium

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

#### **Česká republika**

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

#### **Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

#### **Danmark**

Sanofi A/S

Tlf.: +45 45 16 70 00

#### **Malta**

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

#### **Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

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

#### **Nederland**

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

#### **Eesti**

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

#### **Norge**

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

#### **Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

#### **Österreich**

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

#### **España**

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

#### **Polska**

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

#### **France**

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

#### **Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

#### **Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

#### **România**

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Ireland**

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

**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

**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

**Sverige**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ  
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

**Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:**

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας υπό όρους, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.