

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REZUROCK 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene mesilato de belumosudil equivalente a 200 mg de belumosudil.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimido de color amarillo pálido a amarillo, con forma ovalada, con “KDM” en una cara y “200” en la otra cara, con dimensiones de 7,4 x 14,8 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

REZUROCK está indicado para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con la enfermedad injerto contra receptor crónica (EICRc) cuando otras opciones de tratamiento proporcionan un beneficio clínico limitado, no son adecuadas o se han agotado.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo médicos con experiencia en el tratamiento de la EICRc.

Posología

La dosis recomendada es de 200 mg por vía oral una vez al día con una comida.

Se recomienda el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar un hemograma completo y pruebas de la función hepática (ver sección 4.4). El inicio de belumosudil en pacientes con plaquetas $<50 \times 10^9/L$ o recuento absoluto de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$ se debe basar en una estrecha monitorización de los valores de laboratorio y en la evaluación clínica.

Modificaciones de la dosis debido a reacciones adversas

Las pruebas de la función hepática se deben realizar al menos mensualmente durante todo el tratamiento (ver sección 4.4).

Las modificaciones recomendadas de la dosis en caso de reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis
Hepatotoxicidad	ALT o AST de Grado 3 (> 5 a 20 × LSN) o bilirrubina de Grado 2 (> 1,5 a 3 × LSN)	Suspender el tratamiento hasta la recuperación a Grado ≤ 1, luego reanudar la dosis recomendada de belumosudil y monitorizar las pruebas de laboratorio para detectar toxicidad.
	ALT o AST de Grado 4 (> 20 × LSN) o bilirrubina de Grado ≥ 3 (> 3 × LSN)	Interrumpir permanentemente el tratamiento.
Otras reacciones adversas (ver sección 4.8)	Grado 3	Suspender el tratamiento hasta la recuperación a Grado ≤ 1, luego reanudar la dosis recomendada de belumosudil y monitorizar la toxicidad.
	Grado 4	Interrumpir permanentemente el tratamiento.

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad

* El Grado 1 es leve, el Grado 2 es moderado, el Grado 3 es grave y el Grado 4 es potencialmente mortal. Los grados de toxicidad se ajustan a los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.03 (NCI-CTCAE v4.03)

Modificaciones de la dosis debido a interacciones farmacológicas

Los inductores potentes del CYP3A4 y los inhibidores de la bomba de protones disminuyen la exposición de belumosudil (ver sección 4.5).

Inductores potentes del CYP3A

La dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día con una comida cuando se coadministra con inductores potentes del CYP3A

Inhibidores de la bomba de protones

La dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día con una comida cuando se coadministra con inhibidores de la bomba de protones.

Dosis administrada con retraso u olvidada

En caso de retraso u olvido de una dosis:

Se debe tomar una dosis lo antes posible el mismo día si:

- se olvidó una dosis de 200 mg hace 12 horas o menos para la administración de una vez al día O
- se olvidó una dosis de 200 mg hace 6 horas o menos para la administración de dos veces al día (ver sección 4.5)

Para la siguiente dosis, se debe reanudar la pauta habitual.

No se debe tomar una dosis si:

- se olvidó una dosis hace más de 12 horas para la administración de una vez al día O
- se olvidó una dosis hace más de 6 horas para la administración de dos veces al día (ver sección 4.5)

Para la siguiente dosis, se debe reanudar la pauta habitual.

Si un paciente vomita después de tomar una dosis, la siguiente dosis se debe tomar a la hora habitual.

En caso de olvido de la dosis, se debe indicar al paciente que no tome dosis adicionales para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

El uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) sin EICR hepática está contraindicado (ver sección 4.3). No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) sin EICR hepática (ver sección 5.2).

No se recomienda ajustar la dosis cuando se administra belumosudil a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min).

No se dispone de datos para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) o para pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis (ver sección 5.2). Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con respecto a la seguridad y eficacia durante el tratamiento con belumosudil.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se recomienda realizar ajustes adicionales de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver secciones 5.1 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de REZUROCK en pacientes pediátricos menores de 12 años y con un peso corporal de menos de 40 kg. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película se deben tragar enteros con agua a aproximadamente la misma hora cada día con una comida (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) sin EICR hepática (ver sección 5.2).

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben verificar su estado de embarazo antes de iniciar el tratamiento con belumosudil y deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con belumosudil y durante al menos una semana después de la última dosis de belumosudil.

En caso de que se produzca un embarazo durante el tratamiento con belumosudil, se debe realizar una evaluación de riesgo/beneficio de forma individual con un asesoramiento cuidadoso sobre los riesgos

potenciales para el feto (ver sección 4.6). Se debe informar a la paciente del peligro potencial para el feto.

Pacientes varones con parejas de sexo femenino en edad fértil

Mientras estén tomando belumosudil, se debe advertir a los pacientes varones con parejas en edad fértil que sus parejas deben evitar quedarse embarazadas y los riesgos potenciales para el feto.

Los pacientes varones con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con belumosudil y durante una semana después de la última dosis de belumosudil (ver sección 4.6).

Lactancia

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento y durante al menos una semana después de la última dosis de belumosudil (ver sección 4.6).

Fertilidad

Basándose en los hallazgos testiculares y los efectos sobre los espermatozoides observados en estudios en animales en ratas y perros, belumosudil puede afectar a la fertilidad masculina (ver sección 4.6).

Hepatotoxicidad

Se observaron aumentos en las pruebas de la función hepática en los estudios clínicos con belumosudil y, por lo general, se produjeron de forma temprana durante el tratamiento, disminuyendo la incidencia a partir de entonces (ver sección 4.8). Las pruebas de la función hepática deben realizarse antes del inicio del tratamiento y monitorizarse al menos una vez al mes durante el tratamiento, y la dosis debe ajustarse en caso de toxicidades de Grado ≥ 2 (ver sección 4.2).

Sustratos del CYP3A4 y la P-gp

Belumosudil es un inhibidor tanto del CYP3A4 como de la P-gp. La administración concomitante de belumosudil con medicamentos que son sustratos tanto del CYP3A4 como de la P-gp (p. ej., tacrolimus, sirolimus) puede dar lugar a un aumento de sus concentraciones (ver sección 4.5). Como resultado, pueden ser necesarios ajustes de dosis de acuerdo con la información de prescripción respectiva. Se recomienda una estrecha monitorización terapéutica del medicamento hasta alcanzar el estado estacionario.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los inductores del CYP3A sobre belumosudil

La administración concomitante de dosis múltiples de rifampicina (un inductor potente del CYP3A4) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de belumosudil en un 59 % y el área bajo la curva (AUC) en un 72 %. La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampin[rifampicina], Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con belumosudil puede disminuir la exposición a belumosudil, lo que puede reducir la eficacia. No se recomienda la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4. Sin embargo, si se requiere la administración concomitante, se debe aumentar la dosis de belumosudil a 200 mg dos veces al día. Se recomienda reanudar la dosis de 200 mg de belumosudil una vez al día en el plazo de 1 día después de la última administración del inductor potente de CYP3A.

Se espera que la administración concomitante de inductores moderados del CYP3A4, p. ej. efavirenz tenga un efecto reducido sobre belumosudil en comparación con los inductores potentes del CYP3A4. La administración concomitante de inductores moderados del CYP3A4 con belumosudil puede disminuir la exposición a belumosudil. No se recomienda ajustar la dosis.

Efecto de los inhibidores de la bomba de protones sobre el belumosudil

La administración concomitante de dosis múltiples de rabeprazol disminuyó la $C_{\text{máx}}$ de belumosudil en un 87 % y el AUC en un 80 %. La administración concomitante de dosis múltiples de omeprazol disminuyó la $C_{\text{máx}}$ de belumosudil en un 68 % y el AUC en un 47 %. La administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones con belumosudil puede disminuir la exposición a belumosudil, lo que puede reducir la eficacia. Por lo tanto, se debe aumentar la dosis de belumosudil a 200 mg dos veces al día.

Efecto de otros agentes reductores del ácido gástrico sobre el belumosudil

La administración concomitante de belumosudil con agentes reductores del ácido gástrico (p. ej. antagonistas H₂ y antiácidos) distintos de los inhibidores de la bomba de protones puede disminuir la exposición a belumosudil. No se recomienda ajustar la dosis. Se recomienda tomar belumosudil 2 horas antes o 12 horas después del agente reductor del ácido gástrico.

Efecto de belumosudil sobre otros medicamentos

Belumosudil es un inhibidor de OATP1B1 y BCRP. La administración concomitante de belumosudil (200 mg una vez al día) aumentó el AUC y la C_{max} de rosuvastatina (sustrato de OATP1B1 y BCRP) en 4,4 veces y 3,6 veces, respectivamente. No se recomienda la administración concomitante de belumosudil con sustratos de OATP1B1 y BCRP, para los cuales los cambios de concentración pueden conducir a toxicidades graves. Si no se puede evitar la administración concomitante, se debe disminuir la dosis del sustrato de OATP1B1 y BCRP de acuerdo con la información del producto respectiva.

Belumosudil es un inhibidor de P-gp. La administración concomitante de belumosudil (200 mg una vez al día) aumentó el AUC y la C_{max} de dabigatrán (sustrato de P-gp) en 2,1 veces y 2,4 veces, respectivamente. No se recomienda la administración concomitante de belumosudil con sustratos de P-gp, para los cuales pequeños cambios de concentración pueden conducir a toxicidades graves. Si no se puede evitar la administración concomitante, se debe disminuir la dosis del sustrato de P-gp de acuerdo con la información del producto respectiva.

Belumosudil es un inhibidor de UGT1A1. La administración concomitante de belumosudil (200 mg una vez al día) con raltegravir (sustrato de UGT1A1) disminuyó la exposición al glucurónido de raltegravir en un 40 %. No se recomienda la administración concomitante de belumosudil con sustratos sensibles de UGT1A1, para los cuales pequeños cambios de concentración pueden conducir a toxicidades graves. Si no se puede evitar la administración concomitante, se debe disminuir la(s) dosis del sustrato de UGT1A1 de acuerdo con la información del producto respectiva.

Sustratos de CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4

Los hallazgos *in vitro* han demostrado que belumosudil es un inhibidor reversible y tiempo-dependiente de CYP1A2 y CYP3A4/5 y un inhibidor tiempo-dependiente de CYP2C19.

No se puede excluir la inhibición clínica de estas enzimas CYP en presencia de belumosudil a la dosis recomendada de 200 mg una vez al día. No se recomienda la administración concomitante de belumosudil con sustratos sensibles a estas enzimas, para los cuales pequeños cambios de concentración pueden provocar toxicidades graves. Si la administración concomitante no se puede evitar, se deben disminuir las dosis de los sustratos de acuerdo con la información de producto respectiva.

Tacrolimus y sirolimus

Belumosudil es un inhibidor del CYP3A4 y la P-gp. La administración concomitante de belumosudil con medicamentos que son sustratos tanto del CYP3A4 como de la P-gp (p. ej. tacrolimus, sirolimus) puede resultar en un aumento significativo de sus concentraciones. Se recomienda la monitorización terapéutica del medicamento hasta que se alcance el estado estacionario (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con belumosudil y durante al menos una semana después de la última dosis de belumosudil (ver secciones 4.4 y 5.3).

Los pacientes varones con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con belumosudil y durante una semana después de la última dosis de belumosudil (ver sección 4.4).

Embarazo

No hay datos del uso de belumosudil en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). REZUROCK está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). No se recomienda el uso de REZUROCK en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces.

Lactancia

Se desconoce si belumosudil/metabolitos se excretan en la leche animal o humana. No se puede excluir un riesgo para el lactante. La lactancia está contraindicada (ver sección 4.3) durante el tratamiento con REZUROCK y durante al menos una semana después de la última dosis (ver sección 4.4).

Fertilidad

No hay datos humanos disponibles para determinar los efectos potenciales de belumosudil sobre la fertilidad en mujeres y hombres.

Los estudios de toxicidad de dosis repetidas de belumosudil en ratas demostraron efectos adversos de toxicidad general que se manifiestan en un bajo peso corporal que puede conducir a un deterioro de la fertilidad femenina (ver sección 5.3).

Basándose en los hallazgos testiculares y los efectos sobre el esperma observados en estudios con animales, belumosudil puede afectar a la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

REZUROCK tiene una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puede causar fatiga o mareos (ver sección 4.8). Si los pacientes experimentan síntomas relacionados, no se recomienda conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron fatiga (20,2 %), diarrea (12,8 %), náuseas (11,7 %), dolor de cabeza (10,6 %), vómitos (8,5 %) y aumento del aspartato aminotransferasa (AST) (7,4 %), aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) (5,3 %) y aumento de la gamma-glutamyltransferasa (GGT) (4,3 %).

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 más frecuentes fueron neumonía, hipoxia y diarrea (2,1 % cada una).

Las reacciones adversas graves fueron neumonía (2,1 %) y celulitis, infección del intestino grueso, celulitis periorbitaria, bacteriemia estafilocócica, infección del tracto respiratorio superior, hipoxia, embolia pulmonar, diarrea, náusea, displasia de la lengua, vómitos y síndrome de disfunción multiorgánica (1,1 % cada una).

La reacción adversa más frecuente que condujo a la interrupción del tratamiento fue náusea (2,1 %).

Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis ocurrieron en el 14,9 % de los pacientes y fueron náusea (2,1 %) y gastroenteritis, infección del intestino grueso, celulitis periorbitaria, neumonía, aumento de la ALT, aumento de la creatina quinasa en sangre, aumento de la GGT, aumento de la procalcitonina, diarrea, vómitos, fatiga, embolia pulmonar, neutropenia, artralgia, neuropatía periférica y dermatitis bullosa (1,1 % cada una).

Los datos de seguridad a largo plazo después de 12 meses demostraron que el 13,8 % de los pacientes del grupo de 200 mg una vez al día experimentaron al menos una reacción adversa relacionada. Las reacciones adversas relacionadas observadas con más frecuencia fueron diarrea (4,3 %), infecciones de las vías respiratorias altas (2,1 %), náusea (2,1 %) y disminución de peso (2,1 %).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 2 presenta la categoría de frecuencia de las reacciones adversas notificadas en todos los ensayos clínicos abiertos con belumosudil 200 mg una vez al día en 94 pacientes. La mediana de la duración del tratamiento fue de 9,18 meses (intervalo de 0,46 a 83,75 meses).

Su frecuencia se define utilizando las siguientes convenciones: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas

Reacciones adversas	Todos los grados de intensidad categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes	4 (4,3)	0
Neumonía	Frecuentes	2 (2,1)	2 (2,1)
Celulitis	Frecuentes	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastroenteritis	Frecuentes	1 (1,1)	0
Infección del intestino grueso	Frecuentes	1 (1,1)	0
Nasofaringitis	Frecuentes	1 (1,1)	0
Celulitis periorbitaria	Frecuentes	1 (1,1)	0
Sinusitis	Frecuentes	1 (1,1)	1 (1,1)

Bacteriemia estafilocócica	Frecuentes	1 (1,1)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Frecuentes	3 (3,2)	0
Neutropenia	Frecuentes	1 (1,1)	1 (1,1)
Trastornos endocrinos			
Hipotiroidismo	Frecuentes	2 (2,1)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito	Frecuentes	6 (6,4)	1 (1,1)
Hiperglucemia	Frecuentes	4 (4,3)	0
Hipofosfatemia	Frecuentes	2 (2,1)	0
Hiperlipidemia	Frecuentes	2 (2,1)	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	Muy frecuentes	10 (10,6)	0
Neuropatía periférica	Frecuentes	4 (4,3)	0
Mareo	Frecuentes	2 (2,1)	0
Parestesia	Frecuentes	2 (2,1)	0
Migraña	Frecuentes	1 (1,1)	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión	Frecuentes	2 (2,1)	1 (1,1)
Hipotensión	Frecuentes	1 (1,1)	1 (1,1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disnea	Frecuentes	6 (6,4)	1 (1,1)
Tos	Frecuentes	2 (2,1)	0
Hipoxia	Frecuentes	2 (2,1)	2 (2,1)
Embolia pulmonar	Frecuentes	2 (2,1)	1 (1,1)
Trastornos gastrointestinales			
Náusea	Muy frecuentes	11 (11,7)	1 (1,1)
Diarrea	Muy frecuentes	12 (12,8)	2 (2,1)
Vómitos	Frecuentes	8 (8,5)	1 (1,1)
Estreñimiento	Frecuentes	5 (5,3)	1 (1,1)
Dolor abdominal	Frecuentes	2 (2,1)	0
Distensión abdominal	Frecuentes	2 (2,1)	0
Malestar abdominal	Frecuentes	2 (2,1)	0
Displasia lingual	Frecuentes	1 (1,1)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito	Frecuentes	1 (1,1)	0
Erupción cutánea	Frecuentes	1 (1,1)	0
Dermatitis bullosa	Frecuentes	1 (1,1)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	Frecuentes	3 (3,2)	0
Calambres musculares	Frecuentes	2 (2,1)	0
Artralgia	Frecuentes	2 (2,1)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	Muy frecuentes	19 (20,2)	1 (1,1)
Edema periférico	Frecuentes	3 (3,2)	0
Pirexia	Frecuentes	2 (2,1)	0

Malestar	Frecuentes	1 (1,1)	0
Edema localizado	Frecuentes	1 (1,1)	0
Síndrome de disfunción multiorgánica	Frecuentes	1 (1,1)	1 (1,1)
Hinchazón	Frecuentes	1 (1,1)	0
Exploraciones complementarias			
Aumento de aspartato aminotransferasa	Frecuentes	7 (7,4)	1 (1,1)
Aumento de alanina aminotransferasa	Frecuentes	5 (5,3)	1 (1,1)
Aumento de la gamma-glutamyltransferasa	Frecuentes	4 (4,3)	1 (1,1)
Disminución de peso	Frecuentes	3 (3,2)	0
Aumento de la alcalina fosfatasa en sangre	Frecuentes	3 (3,2)	0
Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre	Frecuentes	3 (3,2)	1 (1,1)
Disminución del recuento plaquetario	Frecuentes	2 (2,1)	0
Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	2 (2,1)	0
Disminución de recuento de linfocitos	Frecuentes	2 (2,1)	0
Disminución del recuento de leucocitos	Frecuentes	2 (2,1)	1 (1,1)
Aumento de la bilirrubina conjugada	Frecuentes	1 (1,1)	0
Aumento de procalcitonina	Frecuentes	1 (1,1)	0

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Aumento de las enzimas hepáticas

La AST, ALT y GGT aumentaron en el primer mes de tratamiento con belumosudil y la incidencia disminuyó a partir de entonces. Para las modificaciones recomendadas de la dosis tras el aumento de las enzimas hepáticas, ver sección 4.2. Para la monitorización recomendada de las enzimas hepáticas, ver sección 4.4.

Reacciones hematológicas

La anemia (todos los grados de gravedad) ocurrió en el 12,5 % de los pacientes y la anemia de grado ≥ 3 ocurrió en el 4,2 % de los pacientes. No hubo diferencias consistentes en el tiempo hasta la primera aparición de anemia entre los grupos de dosis en el análisis conjunto. La mayor incidencia de anemia fue entre 3 y < 6 meses. El único acontecimiento de neutropenia grave ocurrió el día 253, es decir, aproximadamente 8 meses después de iniciar el tratamiento con belumosudil. Ver las modificaciones en caso de reacciones adversas, sección 4.2.

Insuficiencia renal

No hubo diferencias en la frecuencia de reacciones adversas para pacientes con EICRc leve y moderada cuando se evaluaron según la función renal normal, insuficiencia renal leve y moderada. Para pacientes con EICRc grave, se observó una mayor frecuencia de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia renal moderada en comparación con insuficiencia leve y función renal normal.

Población pediátrica

La experiencia en adolescentes es limitada. Un total de tres pacientes adolescentes (2 en el grupo de 200 mg una vez al día y 1 en el grupo de 200 mg dos veces al día) recibieron belumosudil en el estudio KD025-213. Del entorno poscomercialización y el uso compasivo, 112 adolescentes han recibido tratamiento con belumosudil y se ha notificado información de seguridad. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas (4,6 %) y dolor de cabeza (2,8 %). El perfil de seguridad de belumosudil en pacientes pediátricos (edad ≥ 12 años) con EICRc fue consistente en tipo, naturaleza y gravedad con el perfil de seguridad conocido en pacientes adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe un antídoto conocido para las sobredosis con belumosudil. Se han administrado dosis únicas de hasta 1 000 mg con una tolerabilidad aceptable en voluntarios sanos. En caso de sobredosis, se debe monitorizar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y se deben tomar inmediatamente todas las medidas de apoyo adecuadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA48

Mecanismo de acción

Belumosudil es un inhibidor selectivo de la proteína quinasa 2 asociado a Rho (ROCK2 que media la señalización de la función celular inmunitaria y las vías fibróticas.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

Con 2,2 veces la exposición máxima de la dosis recomendada aprobada, belumosudil no prolonga el intervalo QT en ninguna medida clínicamente relevante.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio KD025-213

El estudio KD025-213 fue un estudio en fase 2, abierto y multicéntrico de belumosudil para el tratamiento de pacientes con EICRc. La población adulta en el análisis por intención de tratar (ITT) incluyó a 156 pacientes. Los pacientes de 12 años de edad o mayores eran elegibles para el estudio si habían recibido de 2 a 5 líneas previas de terapia sistémica y necesitaban terapia adicional. Los pacientes elegibles recibieron una dosis estable de corticosteroides durante dos semanas antes de entrar en el estudio. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir belumosudil dosificado por vía oral a 200 mg una vez al día o 200 mg dos veces al día. Los pacientes fueron excluidos del estudio si las plaquetas eran $< 50 \times 10^9/L$; recuento absoluto de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$; AST o ALT $> 3 \times$ LSN; bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN; QTc(F) > 480 ms; TFG < 30 mL/min/1,73 m²; o VEF1 ≤ 39 %.

Belumosudil se añadió al uso continuado de terapias estándar para EICRc como corticosteroides, inhibidores de calcineurina (ICN, ciclosporina o tacrolimus), sirolimus, ECP (*Extracorporeal photopheresis*, por sus siglas en inglés) y/o terapias tópicas o inhaladas según las directrices institucionales si había una dosis/horario estable al entrar en el estudio. Se permitieron aumentos transitorios en la dosificación de corticosteroides (hasta 1 mg/kg/día equivalente de prednisona) durante hasta 6 semanas para brotes de EICRc. Una dosis elevada de corticosteroides durante > 6 semanas, o más de 2 episodios de brote de EICRc durante los primeros 6 meses de tratamiento con belumosudil se consideraron como fracasos del tratamiento, al igual que el inicio de una nueva terapia sistémica para EICRc.

De los pacientes adultos incluidos en el grupo de 200 mg una vez al día (N = 78), la mediana de edad era de 53 años (rango de 21 a 77 años), el 63 % eran varones y el 85 % eran de raza blanca. La mayoría (73 %) de los pacientes presentaban EICRc grave, y el 81 % de los pacientes eran refractarios a su última terapia sistémica antes de la inclusión en el estudio. Los órganos afectados al inicio fueron piel (82 %), articulaciones/fascia (77 %), ojos (73 %), pulmón (35 %), boca (53 %), esófago (30 %), tracto gastrointestinal (GI) superior (18 %), GI inferior (9 %) e hígado (13 %). El cincuenta y uno por ciento de los pacientes tenía cuatro o más órganos involucrados. Los tratamientos sistémicos concomitantes más frecuentemente utilizados que los pacientes tomaban el Día 1 del Ciclo 1 en el estudio KD025-213 fueron corticosteroides, ICN (tacrolimus o ciclosporina), sirolimus, MMF y ECP. El número medio de líneas previas de terapia sistémica EICRc fue de 3,0. El estudio también inscribió a 2 pacientes adolescentes, de 12 y 13 años, en el grupo de 200 mg una vez al día.

El criterio de valoración principal de eficacia de la tasa de respuesta global (TRG) se definió como la proporción de sujetos que lograron una respuesta completa (RC [resolución de todas las manifestaciones en cada órgano]) o una respuesta parcial (RP [mejoría en al menos un órgano sin progresión en cualquier otro órgano]) en cualquier evaluación de respuesta posterior al inicio del estudio de acuerdo con el *2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease*” (Proyecto de Desarrollo de Consenso de los Criterios para Ensayos Clínicos en EICRc del NIH de 2014). Los criterios de valoración secundarios incluyeron la duración de la respuesta, y el tiempo hasta la respuesta. Las respuestas, incluidas las respuestas completas, se alcanzaron en todos los órganos implicados (piel, ojos, boca, esófago, GI superior, GI inferior, hígado, pulmones y articulaciones/fascia). La TRG y los resultados de los criterios de valoración secundarios clave se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Mejor tasa de respuesta global y otros resultados de eficacia, población adulta ITT

Variable	Belumosudil 200 mg una vez al día (N = 78)
Tasa de respuesta global (%)	73,1
IC del 95 % de la TRG (%)	61,8, 82,5
Respuesta completa (%)	5,1
Respuesta parcial (%)	67,9
TRG a los 6 meses (%)	43,6
IC del 95% de la TRG a los 6 meses (%)	32,4, 55,3
# Duración de la respuesta K-M (primaria), mediana, semanas (IC del 95 %)	23,9 (11,43, 50,43)
Tiempo hasta la respuesta, mediana, semanas (rango)	4,43 (3,7, 80,1)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; TRG = tasa de respuesta global; K M = Kaplan-Meier; NA = no alcanzado; ITT = intención de tratar

Nota: Fecha de corte de los datos: 02 de septiembre de 2022

Nota: el IC exacto bilateral de la TRG se calculó utilizando el método de Clopper Pearson.

Nota: La población de respondedores se utilizó para la duración de la respuesta y el tiempo hasta la respuesta. Los porcentajes se calculan en función del número de población por ITT.

La duración de la respuesta (primaria) se define como el tiempo transcurrido desde la primera respuesta hasta el deterioro de la mejor respuesta (p.ej. de RC a RP, o de RP a RL), el inicio de un nuevo tratamiento sistémico o la muerte.

TRG - definida como la proporción de sujetos que lograron una respuesta completa (RC) o una respuesta parcial (RP) en cualquier momento en ausencia de un nuevo tratamiento sistémico para la EICRc de acuerdo con el Proyecto de Desarrollo de Consenso de los NIH de 2014 sobre Criterios para Ensayos Clínicos en EICRc del NIH de 2014 y según la evaluación de los investigadores.

Población pediátrica

Un total de 3 pacientes adolescentes fueron tratados con 200 mg de belumosudil una vez al día en los estudios clínicos de intervención y se observaron respuestas de belumosudil en estos pacientes. La seguridad y la eficacia de belumosudil en adolescentes de 12 a 18 años de edad están respaldadas por la evidencia del estudio KD025-213.

En el estudio KD025-213, dos pacientes adolescentes fueron tratados con 200 mg de belumosudil una vez al día. Uno de ellos alcanzó una RP. El respondedor mostró un tiempo hasta la respuesta (TTR, *Time to responses*, por sus siglas en inglés) de 53 días, y una duración de respuesta (DOR, *Duration of responses*, por sus siglas en inglés) de 820 días.

Basándose en las predicciones del modelo FC, se espera que la eficacia y la seguridad sean similares en pacientes adolescentes y adultos.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios con belumosudil en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad injerto contra receptor crónica (ver sección 4.2 para información sobre el uso en la población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado bajo el denominado esquema de “aprobación condicional”. Esto significa que se esperan más evidencias sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la nueva información sobre este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica se actualizará según sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La mediana del $T_{m\acute{a}x}$ de belumosudil en todos los estudios fue de aproximadamente 3 horas. Después de una dosis oral única de 200 mg de belumosudil, la biodisponibilidad absoluta media (% del coeficiente de variación) fue del 64 % (17 %).

Efectos de los alimentos

En sujetos sanos, la administración de una dosis única de 200 mg de belumosudil con una comida rica en grasas y calorías (800 a 1 000 kilocalorías con aproximadamente el 50 % del contenido calórico total de la comida procedente de la grasa) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de belumosudil a 2,25 veces la de después de la administración en ayunas y el AUC a 2 veces la de después de la administración en ayunas. La mediana del $T_{m\acute{a}x}$ se retrasó 0,5 horas.

Basándose en el modelo de FC poblacional, la media del AUC en estado estacionario (% del coeficiente de variación) en pacientes con EICRc que recibieron 200 mg una vez al día administrados con alimentos fue de 18 800 (33 %) h•ng/mL; la media de la $C_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario fue de 2 230 (31 %) ng/mL. Con la administración una vez al día, las concentraciones en estado estacionario de belumosudil se alcanzaron con un cociente de acumulación de 1,2.

Distribución

Basándose en el modelo de FC poblacional, la farmacocinética se describió mediante un modelo de dos compartimentos con una semivida de distribución media de 1,57 h (78 %). El volumen de distribución aparente medio del compartimento central de belumosudil (% del coeficiente de variación, CV) fue de 35,8 L (93 %). En preparaciones *in vitro*, la unión a la albúmina sérica humana fue del 99,9 % y la unión a la glicoproteína ácida $\alpha 1$ humana fue del 98,6 %.

Biotransformación

Basándose en la evaluación *in vitro*, CYP3A4 fue la isoforma CYP predominante responsable del metabolismo de belumosudil, aunque CYP2C8, CYP2D6 y UGT1A9 contribuyeron en menor medida.

Eliminación

Los resultados de los modelos FC poblacionales en pacientes con EICRc mostraron que la semivida de eliminación media (% del coeficiente de variación, CV) de la eliminación de belumosudil fue de 32,9 h (15 %). El aclaramiento aparente medio de belumosudil (% CV) en los pacientes (% CV) fue de 12,5 L/h (38 %).

Los resultados del estudio de equilibrio de masa humana indicaron que la excreción fecal es la principal vía de excreción (85 % de la dosis). De la dosis recuperada en heces, el 30 % fue belumosudil original. Menos del 5 % de la dosis se recuperó en orina.

Linealidad/No linealidad

La exposición a belumosudil ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) parece ser ligeramente mayor que proporcional a la dosis en el rango de dosis de 20 a 500 mg una vez al día, pero menor que proporcional a la dosis para dosis superiores a 500 mg en sujetos sanos. En sujetos con EICRc, el aumento de la exposición entre 200 y 400 mg es aproximadamente proporcional.

Poblaciones especiales

Según el análisis FC poblacional, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de belumosudil con respecto a la edad (20 a 77 años), raza, género o peso (38,6 a 143 kg).

Insuficiencia renal

Basándose en el análisis FC poblacional, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de belumosudil en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado la insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Después de una dosis única de 200 mg de belumosudil, los cambios en la exposición a belumosudil en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática basados en la puntuación de Child-Pugh sin EICR hepática en relación con sujetos con función hepática normal se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Efecto de diversos grados de insuficiencia hepática sobre la exposición a belumosudil

Categoría de insuficiencia hepática	Cambios en la exposición a belumosudil en sujetos con insuficiencia hepática en comparación con sujetos con función hepática normal			
	Concentraciones totales (libres + unidas)		Concentraciones libres	
	$C_{m\acute{a}x}$	AUC	$C_{m\acute{a}x}$	AUC
Leve (Child-Pugh A)	Aumento de 1,2 veces	Aumento de 1,4 veces	Disminución del 14 %	Disminución del 19 %
Moderada (Child-Pugh B)	Disminución del 6 %	Aumento de 1,5 veces	Disminución del 12 %	Aumento de 1,4 veces
Grave (Child-Pugh C)	Aumento de 1,3 veces	Aumento de 4,2 veces	Aumento de 5,4 veces	Aumento de 16 veces

Población pediátrica

No se observaron signos de disimilitud en la FC en tres pacientes adolescentes de los que se disponía de datos FC escasos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de dosis repetidas, se observó toxicidad a niveles de concentración plasmática promedio de belumosudil por debajo o similares a la exposición humana esperada y en los estudios de toxicidad para la reproducción, se observó toxicidad por debajo de la exposición humana esperada.

No se identificó evidencia de riesgo especial para los humanos en cuanto a seguridad farmacológica o genotoxicidad en estudios *in vitro* e *in vivo*.

Toxicidad a dosis repetidas

En estudios de dosis orales repetidas en ratas y perros, los efectos adversos observados en una o ambas especies incluyeron toxicidades en el tracto gastrointestinal (emesis, heces blandas, y/o contenidos negros anómalos, aumento de la salivación), hígado (aumento de las enzimas hepáticas, hipertrofia/aumento del peso de los órganos, y colestasis/inflamación), riñón (aumento del nitrógeno ureico en sangre, cambios tubulares, pigmentación, gotitas de proteínas intracelulares en el epitelio), sistema hemolinfoide (anemia regenerativa, reducción de linfocitos en el bazo y el timo), y el aparato reproductor.

Deterioro de la fertilidad

En ratas y perros macho, las toxicidades incluyeron pesos más bajos del epidídimo y testículos asociados con hallazgos anormales de esperma como degeneración bilateral multifocal de espermatozoides en el epidídimo y los testículos, y espermátidas multinucleados en los testículos, motilidad y recuento de espermatozoides reducidos; en los estudios de dosis repetidas los cambios fueron reversibles en perros, pero no completamente reversibles en ratas.

En ratas hembra, se observaron pesos uterinos más bajos que se correlacionaron con hipoplasia uterina/vaginal y disminución del desarrollo folicular en los ovarios relacionados con efectos adversos de la reducción del peso corporal. Estos cambios fueron reversibles.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Los efectos adversos en ratas hembra (tratadas con belumosudil o sin tratar pero apareadas con machos tratados) incluyeron aumento de la pérdida pre o posimplantación, disminución del número de embriones viables y malformaciones fetales, incluida la ausencia de ano y cola, onfalocele y cabeza en forma de cúpula.

En conejos, se observaron toxicidad maternal y efectos sobre el desarrollo embriofetal (incluyendo aborto espontáneo, aumento de la pérdida posimplantación, disminución del porcentaje de fetos vivos y disminución del peso corporal fetal y malformaciones esqueléticas/externas).

Carcinogenia

No se notificaron efectos carcinogénicos en ratones transgénicos.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa, microcristalina
Hipromelosa
Croscarmelosa de sodio

Estearato de magnesio
Sílice, coloidal anhidra

Recubrimiento del comprimido

Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre a prueba de niños de polipropileno y un desecante de gel de sílice.

Formato: 28 o 30 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPSs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de confirmar la eficacia y seguridad de Rezurock en pacientes adultos y pediátricos (de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con EICRc cuando otros medicamentos aprobados para su uso en EICRc proporcionan un beneficio clínico limitado o no son adecuados, el TAC deberá presentar los resultados finales del Estudio EFC22965, un estudio de fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico de belumosudil frente a la mejor terapia disponible de acuerdo con un protocolo acordado.	Q4 2029

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REZUROCK 200 mg comprimidos recubiertos con película
belumosudil

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene mesilato de belumosudil equivalente a 200 mg de belumosudil.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No trague el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rezurock 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REZUROCK 200 mg comprimidos recubiertos con película
belumosudil

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene mesilato de belumosudil equivalente a 200 mg de belumosudil.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Rezurock 200 mg comprimidos recubiertos con película belumosudil

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dársela a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Rezurock y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rezurock
3. Cómo tomar Rezurock
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rezurock
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rezurock y para qué se utiliza

Rezurock contiene el principio activo belumosudil que pertenece a un grupo de medicamentos llamados inmunosupresores.

Rezurock se utiliza para tratar a adultos y pacientes pediátricos (de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con enfermedad injerto contra receptor crónica (EICR) cuando otras opciones de tratamiento proporcionan un beneficio clínico limitado, no son adecuadas o se han agotado.

La EICR crónica puede ocurrir semanas hasta meses después de que se haya sometido a un trasplante de médula ósea o de células madre (células formadoras de sangre). Las células trasplantadas del donante (el injerto) atacan al cuerpo (el huésped) causando inflamación y daño a muchos órganos como la piel, el hígado o el sistema digestivo.

El principio activo de Rezurock, belumosudil, actúa bloqueando una enzima (proteína) llamada ROCK2 que está involucrada en cómo funciona su sistema inmunitario (las defensas naturales del cuerpo). Esto reduce la inflamación y el daño adicional a los órganos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rezurock

No tome Rezurock

- si es alérgico a belumosudil o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está embarazada o en periodo de lactancia
- si tiene problemas hepáticos graves sin EICR hepática

Si no está seguro de si las condiciones anteriores se aplican a su caso, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Rezurock.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rezurock si:

- está embarazada o planea quedarse embarazada, ya que Rezurock puede dañar al feto (ver sección “Embarazo, lactancia, fertilidad y anticoncepción”).
- está en periodo de lactancia o planea dar el pecho, ya que Rezurock puede potencialmente causar efectos adversos graves en un bebé que esté amamantando (ver sección “Embarazo, lactancia, fertilidad y anticoncepción”).
- tiene algún problema de hígado. Debe realizarse análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Rezurock, incluidas pruebas para controlar el funcionamiento de su hígado.
- está tomando otros medicamentos (ver sección “Otros medicamentos y Rezurock”).

Niños

No administre Rezurock a niños menores de 12 años o con un peso corporal menor de 40 kg porque Rezurock no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Rezurock

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Rezurock puede afectar a la forma en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar a la forma en que actúa Rezurock.

Especialmente informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que su médico puede necesitar cambiar la dosis de estos medicamentos o la dosis de Rezurock.

Los siguientes medicamentos podrían disminuir la efectividad de Rezurock disminuyendo la cantidad de Rezurock en sangre:

- Rifampicina (utilizada para la tuberculosis).
- Inhibidores de la bomba de protones como omeprazol o rabeprazol (utilizados para reducir la producción de ácido en el estómago).
- Otros agentes reductores del ácido gástrico (utilizados para reducir la producción de ácido en el estómago).

Rezurock podría aumentar el riesgo de efectos adversos con estos medicamentos aumentando las cantidades de estos medicamentos en sangre:

- Estatinas como rosuvastatina (utilizadas para reducir el colesterol).
- Dabigatrán (utilizado para evitar la formación de coágulos de sangre en el cuerpo).
- Raltegravir (para VIH).
- Sirolimus o tacrolimus (utilizados para prevenir la enfermedad injerto contra receptor).

Si no está seguro de si alguno de los anteriores se aplica a usted, consulte a su médico antes de tomar Rezurock.

Mientras esté tomando Rezurock, nunca debe empezar un nuevo medicamento sin consultarlo antes con su médico. Esto incluye medicamentos con receta, medicamentos sin receta (medicamentos de venta sin receta) y medicamentos a base de plantas o alternativos.

Mantenga una lista de todos los medicamentos que toma para mostrársela a su médico y farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.

Toma de Rezurock con alimentos

Rezurock debe tomarse con alimentos. Ver sección 3.

Embarazo, lactancia, fertilidad y anticoncepción

Informe a su médico inmediatamente si está embarazada, cree que podría estar embarazada o si está en periodo de lactancia. Si tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Embarazo

No tome Rezurock durante el embarazo, ya que Rezurock puede dañar al feto. Su médico comprobará si está embarazada antes de comenzar el tratamiento. Si se queda embarazada mientras toma Rezurock, hable con su médico inmediatamente.

Anticoncepción

Si usted es una mujer que puede quedarse embarazada, su médico comprobará si está embarazada antes de comenzar el tratamiento con Rezurock. Esto se debe a que Rezurock puede dañar al feto. Debe usar un método anticonceptivo fiable y altamente eficaz (control de la natalidad) durante el tratamiento con Rezurock y durante al menos una semana después de la última dosis.

Si usted es un hombre con una pareja que puede quedarse embarazada, su pareja debe evitar el embarazo mientras esté tomando Rezurock. Debe usar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento con Rezurock y durante al menos una semana después de la última dosis.

Consulte con su médico sobre qué métodos anticonceptivos son adecuados para usted durante su tratamiento con Rezurock.

Lactancia

No dé el pecho durante el tratamiento con Rezurock ni durante al menos una semana después de la última dosis porque Rezurock puede ser perjudicial para un bebé lactante.

Fertilidad

Según estudios en animales, Rezurock puede causar esterilidad temporal.

Conducción y uso de máquinas

Si experimenta cansancio o mareos después de tomar Rezurock, no conduzca ni use máquinas.

Rezurock contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Rezurock

Siga exactamente las instrucciones de administración de Rezurock indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada para adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores que pesen al menos 40 kg) es de un comprimido (que contiene 200 mg de belumosudil) tomado una vez al día por vía oral (por la boca) a la misma hora cada día.

Trague el comprimido entero con un vaso de agua y con una comida.

Su médico puede aumentar su dosis de Rezurock si también está tomando ciertos medicamentos que pueden afectar a cómo funciona belumosudil.

Su médico puede decirle que deje de tomar Rezurock durante un tiempo o permanentemente, dependiendo de lo bien que tolere el tratamiento.

Duración del tratamiento

Debe continuar con el tratamiento hasta que su médico le indique que lo interrumpa.

Si toma más Rezurock del que debe

Si toma demasiado Rezurock, informe a su médico o acuda inmediatamente al hospital más cercano. Lleve consigo el envase del medicamento.

Si olvidó tomar Rezurock

Si olvida una dosis de Rezurock, debe tomarla en cuanto se acuerde el mismo día, solo si:

- toma Rezurock una vez al día y han pasado menos de 12 horas desde que debía tomar su dosis
- toma Rezurock dos veces al día y han pasado menos de 6 horas desde que debía tomar su dosis

Después de tomar la dosis olvidada, tome su siguiente dosis de Rezurock a la hora habitual.

Si olvida una dosis de Rezurock, no debe tomarla si:

- toma Rezurock una vez al día y han pasado más de 12 horas desde que debía tomar su dosis
- toma Rezurock dos veces al día y han pasado más de 6 horas desde que debía tomar su dosis

En estos casos, omita la dosis olvidada, y tome su siguiente dosis de Rezurock a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si vomita después de tomar Rezurock

Si vomita (devuelve) después de tomar Rezurock, no tome otra dosis de Rezurock. Tome su siguiente dosis de Rezurock a la hora habitual.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos efectos adversos pueden ser graves.

Efectos adversos graves

Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves comunes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Tos, dolor en el pecho, dificultad para respirar, fiebre. Estos podrían ser síntomas de neumonía.
- Sensación de no poder respirar o pensar correctamente. Estos podrían ser síntomas de hipoxia (bajo nivel de oxígeno).
- Inflamación del tejido cutáneo profundo. Estos podrían ser síntomas de celulitis.
- Dolor abdominal, diarrea, fiebre. Estos podrían ser síntomas de una infección del intestino grueso.
- Inflamación que afecta a los párpados y la piel circundante. Estos podrían ser síntomas de celulitis periorbitaria.
- Fiebre, escalofríos o presión arterial baja. Estos podrían ser síntomas de bacteriemia estafilocócica (infección en el torrente sanguíneo).
- Resfriado común, infección de nariz o garganta (tracto respiratorio superior).
- Sensación de dificultad para respirar y dolor en el pecho. Estos podrían ser síntomas de una embolia pulmonar (coágulo en un vaso sanguíneo de los pulmones).
- Diarrea
- Malestar (náusea)
- Úlceras en la lengua que no cicatrizan podrían ser un signo de presencia de células anormales (que pueden volverse cancerosas). Estos podrían ser síntomas de displasia lingual.
- Vómitos
- Sentirse muy débil, vómitos, fiebre, escalofríos, confusión, ritmo cardíaco acelerado. Estos podrían ser síntomas de fallo de dos o más sistemas orgánicos que no logran satisfacer las necesidades de su organismo (síndrome de disfunción multiorgánica).

Otros efectos adversos

Otros posibles efectos secundarios incluyen los siguientes: Si estos efectos adversos se vuelven graves, informe a su médico.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza
- Cansancio extremo

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- Glándula tiroides hipoactiva (hipotiroidismo)
- Disminución del apetito
- Niveles altos de azúcar en sangre (hiperglucemia)
- Niveles bajos de fosfato en sangre (hipofosfatemia)
- Niveles altos de grasa en la sangre (hiperlipidemia)
- Daño nervioso en brazos y piernas (neuropatía periférica)
- Mareo
- Sensaciones como entumecimiento, hormigueo, pinchazos (o alfileres y agujas) (parestesia)
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Falta de aire repentina o dificultad para respirar (disnea)
- Tos
- Estreñimiento
- Dolor de estómago (abdominal)
- Hinchazón abdominal
- Malestar abdominal
- Dolor de espalda
- Espasmos musculares
- Dolor articular (artralgia)
- Hinchazón especialmente de los tobillos y los pies (edema periférico)
- Fiebre
- Prueba de función hepática anormal
- Pérdida de peso
- Aumento de los niveles de creatina fosfoquinasa, una enzima (proteína) que es liberada en la sangre cuando el músculo está dañado
- Disminución de los niveles de plaquetas en sangre, componentes que ayudan a que la sangre se coagule
- Aumento de los niveles de creatinina, un signo de empeoramiento de los problemas renales
- Disminución del recuento de linfocitos, un tipo de glóbulos blancos
- Disminución del recuento de glóbulos blancos
- Dolor abdominal, diarrea, fiebre. Estos podrían ser síntomas de gastroenteritis.
- Inflamación de la nariz y la garganta
- Infección de los senos paranasales
- Dolor de cabeza (migraña)
- Presión arterial baja
- Picor
- Erupción cutánea
- Inflamación de la piel con ampollas grandes (dermatitis bullosa)
- Sensación de malestar general
- Hinchazón localizada
- Coloración amarillenta de la piel y los ojos (aumento de bilirrubina conjugada)
- Aumento de los niveles de procalcitonina, una proteína en la sangre que es un marcador de infección

Su médico puede cambiar su dosis de Rezurock, interrumpir temporalmente o interrumpir permanentemente el tratamiento con Rezurock si usted presenta ciertos efectos adversos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Rezurock

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el frasco después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rezurock

El principio activo es belumosudil (como mesilato). Cada comprimido contiene 200 mg de belumosudil.

Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, hipromelosa, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra.

Recubrimiento del comprimido: alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol (E1521), talco (E553b), óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Rezurock comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color amarillo pálido a amarillo, de forma ovalada, con "KDM" en una cara y "200" en la otra cara.

Rezurock está disponible en un frasco de plástico con cierre a prueba de niños en envases de 28 o 30 comprimidos recubiertos con película. El frasco contiene un paquete de desecante.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

ÖsterrEICR

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada sobre este medicamento está disponible en el sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

Conclusiones sobre la concesión de la autorización de comercialización condicional presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización condicional**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización condicional, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.