

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

REZUROCK 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab belumosudiilmesilaati, mis vastab 200 mg belumosudiilile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Kahvatukollane kuni kollane 7,4 × 14,8 mm suurune ovaalse kujuga tablett, mille ühel küljel on märgistus „KDM“ ja teisel küljel „200“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

REZUROCK on näidustatud kroonilise siirik-peremehe-vastu haiguse raviks täiskasvanutel ja lastel (12-aastased ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 40 kg), kui muude ravivõimaluste kliiniline kasu on piiratud, need ei sobi või on ammendunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima arst, kes on kogenud kroonilise siirik-peremehe-vastu haiguse (*chronic graft-versus-host disease*, cGVHD) ravis.

Annustamine

Soovitav annus on 200 mg suukaudselt üks kord ööpäevas koos toiduga.

Ravi on soovitatav jätkata kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Enne ravi alustamist tuleb teha täisvere analüüs ja maksafunktsiooni analüüsid (vt lõik 4.4). Belumosudiiliga ravi alustamine patsientidel, kellel on trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$ või absoluutne neutrofiilide arv $< 1,5 \times 10^9/l$, peab põhinema hoolikal laborianalüüside jälgimisel ja kliinilisel hindamisel.

Annuse muutmine kõrvaltoimete tõttu

Ravi kestel tuleb vähemalt üks kord kuus teha maksafunktsiooni analüüsid (vt lõik 4.4).

Soovitavad annuse muutmised kõrvaltoimete korral on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitavad annuse muutmised kõrvaltoimete korral

| Kõrvaltoime | Raskus* | Annuse muutmine |
|-----------------------------------|--|---|
| Maksatoksilisus | 3. astme ALAT või ASAT (> 5...20 × ULN) või 2. astme bilirubiin (> 1,5...3 × ULN) | Peatada ravi, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 1. astmeni, seejärel jätkata belumosudiiliga soovitatavas annuses ja jälgida laborianalüüse toksilisuse suhtes. |
| | 4. astme ALAT või ASAT (> 20 × ULN) või ≥ 3. astme bilirubiin (> 3 × ULN) | Lõpetada ravi jäädavalt. |
| Teised kõrvaltoimed (vt lõik 4.8) | 3. aste | Peatada ravi, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 1. astmeni, seejärel jätkata belumosudiiliga soovitatavas annuses ja jälgida toksilisuse suhtes. |
| | 4. aste | Lõpetada ravi jäädavalt. |

ALAT =alaniini aminotransferaas; ASAT = aspartaadi aminotransferaas; ULN (upper limit of normal) = normi ülempiir
*1. aste on kerge, 2. aste on mõõdukas, 3. aste on raske ja 4. aste on eluohtlik. Toksilisuse astmed vastavad Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumite versioonile 4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03, NCI-CTCAE v4.03)

Annuse muutmine ravimi koostoimete tõttu

Tugevad CYP3A4 indutseerijad ja prootonpumba inhibiitorid vähendavad belumosudiili ekspositsiooni (vt lõik 4.5).

Tugevad CYP3A indutseerijad

Manustamisel koos tugevate CYP3A indutseerijatega on soovitatav annus 200 mg kaks korda ööpäevas koos toiduga.

Prootonpumba inhibiitorid

Manustamisel koos prootonpumba inhibiitoritega on soovitatav annus 200 mg kaks korda ööpäevas koos toiduga.

Hilinenud või vahele jäänud annus

Hilinenud või vahele jäänud annuse korral:

Annus tuleb võtta niipea kui võimalik samal päeval, kui:

- üks kord ööpäevas annustamise korral on 200 mg annus jäänud võtmata kuni 12 tundi (kaasa arvatud) tagasi VÕI
- kaks korda ööpäevas annustamise korral on 200 mg annus jäänud võtmata kuni 6 tundi (kaasa arvatud) tagasi (vt lõik 4.5)

Järgmise annusega jätkatakse tavapärase skeemi alusel.

Annust ei tohi võtta, kui:

- üks kord ööpäevas annustamise korral on annus jäänud võtmata enam kui 12 tundi tagasi VÕI
 - kaks korda ööpäevas annustamise korral on annus jäänud võtmata enam kui 6 tundi tagasi
- Järgmise annusega jätkatakse tavapärase skeemi alusel.

Kui patsient oksendab pärast annuse võtmist, tuleb järgmine annus võtta tavalisel ajal.

Patsienti tuleb juhendada, et kui annus jääb vahele, siis ta ei tohi võtta lisaannuseid võtmata jäänud annuse kompenseerimiseks.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Ravimi kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel (Child'i-Pugh' C), kellel ei ole maksa GVHD-d, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravimi kasutamine mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child'i-Pugh' B), kellel ei ole maksa GVHD-d, ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

Kerge maksakahjustusega (Child'i-Pugh' A) patsientidele manustamisel ei ole belumosudiili annust soovitatav kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega (kreatiini kliirens ≥ 30 ml/min) patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada.

Puuduvad andmed raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens < 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega, dialüüsi saavate patsientide kohta (vt lõik 5.2). Ravi ajal belumosudiiliga tuleb patsiente hoolikalt jälgida ohutuse ja efektiivsuse suhtes.

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Eakatel ei ole soovitatav annust täiendavalt kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Lapsed

REZUROCK'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses vähem kui 12 aastat ja kehakaaluga vähem kui 40 kg ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb neelata tervelt koos veega iga päev ligikaudu samal ajal koos toiduga (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

Raske maksakahjustusega patsiendid (Child'i-Pugh' C), kellel ei ole maksa GVHD-d (vt lõik 5.2).

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelistel naistel tuleb välistada rasedus enne ravi alustamist belumosudiiliga ja nad peavad kasutama väga efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal belumosudiiliga ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast belumosudiili viimast annust.

Kui ravi ajal belumosudiiliga tekib rasedus, peab individuaalselt hindama riski-kasu suhet koos hoolika nõustamisega seoses võimalike riskidega lootele (vt lõik 4.6). Patsienti tuleb teavitada võimalikust ohust lootele.

Rasestumisvõimelise naispartneriga meespatsiendid

Rasestumisvõimelise naispartneriga meespatsiente tuleb teavitada, et sel ajal, kui nad võtavad belumosudiili, peavad nende naispartnerid vältima rasestumist, ning neile tuleb selgitada võimalikke riske lootele.

Rasestumisvõimelise naispartneriga meespatsiendid peavad kasutama väga efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal belumosudiiliga ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast belumosudiili viimast annust (vt lõik 4.6).

Imetamine

Imetamine tuleb lõpetada ravi ajaks ja kuni üheks nädalaks pärast belumosudiili viimast annust (vt lõik 4.6).

Fertiilsus

Arvestades loomkatsetes rottide ja koertega täheldatud leidusid (muutused munandites ja mõju spermale), võib belumosudiil kahjustada meeste fertiilsust (vt lõik 4.6).

Maksatoksilisus

Belumosudiili kliinilistes uuringutes täheldati maksafunktsiooni analüüsides suurenemisi, mis üldiselt tekkisid ravi ajal varakult, edaspidi esinemus vähenes (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist tuleb teha maksafunktsiooni analüüsid, mida tuleb ravi kestel jälgida vähemalt üks kord kuus ning kohandada annust ≥ 2 . astme toksilisuse järgi (vt lõik 4.2).

CYP3A4 ja P-gp substraadid

Belumosudiil on nii CYP3A4 kui ka P-gp inhibiitor. Belumosudiili samaaegne manustamine ravimitega, mis on nii CYP3A4 kui ka P-gp substraadid (nt takroliimus, siroliimus), võib põhjustada nende kontsentratsiooni suurenemist (vt lõik 4.5). Selle tulemusena võib olla vajalik annuse kohandamine vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele. Soovitatav on ravimi terapeutiline taseme hoolikas jälgimine kuni tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseni.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

CYP3A4 indutseerijate toime belumosudiilile

Rifampitsiini (tugev CYP3A4 indutseerija) korduvate annuste samaaegne manustamine vähendas belumosudiili C_{max} -i 59% võrra ja AUC-d 72% võrra. Tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt karbamasepiin, fenütoin, rifampiin [rifampitsiin], naistepuna ürt [*Hypericum perforatum*]) samaaegne manustamine belumosudiiliga võib vähendada belumosudiili ekspositsiooni, mis võib vähendada efektiivsust. Tugevate CYP3A4 indutseerijate samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Kui samaaegne manustamine on siiski vajalik, tuleb belumosudiili annust suurendada 200 mg-ni kaks korda ööpäevas. Soovitatav on minna tagasi belumosudiili annusele 200 mg üks kord ööpäevas ühe päeva jooksul pärast tugeva CYP3A4 indutseerija viimase annuse manustamist.

Võrreldes tugevate CYP3A4 indutseerijatega on mõõdukate CYP3A4 indutseerijate, nt efavirensi samaaegsel manustamisel eeldatav nõrgem toime belumosudiilile. Mõõdukate CYP3A4 indutseerijate samaaegne manustamine belumosudiiliga võib vähendada belumosudiili ekspositsiooni. Annust ei ole soovitatav kohandada.

Prootonpumba inhibiitorite toime belumosudiilile

Rabeprasooli korduvannuste samaaegne manustamine vähendas belumosudiili C_{max} -i 87% võrra ja AUC-d 80% võrra. Omeprasooli korduvannuste samaaegne manustamine vähendas belumosudiili

C_{max} -i 68% võrra ja AUC-d 47% võrra. Prootonpumba inhibiitorite samaaegne manustamine belumosudiiliga võib vähendada belumosudiili ekspositsiooni, mis võib vähendada efektiivsust. Seetõttu tuleb belumosudiili annust suurendada 200 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Teiste mao happesust vähendavate ainete toime belumosudiilile

Belumosudiili samaaegne manustamine teiste mao happesust vähendavate ainetega (nt H_2 -antagonistid ja antatsiidid) kui prootonpumba inhibiitorid võib vähendada belumosudiili ekspositsiooni. Annust ei ole vaja kohandada. Soovitav on võtta belumosudiili 2 tundi enne või 12 tundi pärast mao happesust vähendavat ainet.

Belumosudiili toime teistele ravimpreparaatidele

Belumosudiil on OATP1B1 ja BCRP inhibiitor. Belumosudiili (200 mg üks kord ööpäevas) samaaegne manustamine suurendas rosuvastatiini (OATP1B1 ja BCRP substraat) AUC-d ja C_{max} -i vastavalt 4,4 ja 3,6 korda. Belumosudiili samaaegne manustamine OATP1B1 ja BCRP substraatidega, mille kontsentratsiooni muutused võivad põhjustada tõsist toksilisust, ei ole soovitatav. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb vähendada OATP1B1 ja BCRP substraatide annuseid vastavalt konkreetsele ravimiteabele.

Belumosudiil on P-gp inhibiitor. Belumosudiili (200 mg üks kord ööpäevas) samaaegne manustamine suurendas dabigatraani (P-gp substraat) AUC-d ja C_{max} -i vastavalt 2,1 ja 2,4 korda. Belumosudiili samaaegne manustamine P-gp substraatidega, mille väikesed kontsentratsiooni muutused võivad põhjustada tõsist toksilisust, ei ole soovitatav. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb vähendada P-gp substraadi annuseid vastavalt konkreetsele ravimiteabele.

Belumosudiil on UGT1A1 inhibiitor. Belumosudiili (200 mg üks kord ööpäevas) samaaegne manustamine raltegraviiriga (UGT1A1 substraat) vähenes raltegraviiri glükuronidi ekspositsioon 40%. Belumosudiili samaaegne manustamine tundlike UGT1A1 substraatidega, mille väikesed kontsentratsiooni muutused võivad põhjustada tõsist toksilisust, ei ole soovitatav. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb vähendada UGT1A1 substraadi annuseid vastavalt konkreetsele ravimiteabele.

CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 substraadid

In vitro uuringud on näidanud, et belumosudiil on pöörduv ja ajast sõltuv CYP1A2 ja CYP3A4/5 inhibiitor ja ajast sõltuv CYP2C19 inhibiitor.

Nende CYP ensüümide kliinilist inhibeerimist belumosudiili juuresolekul ei saa välistada soovitatava annuse 200 mg üks kord ööpäevas korral. Belumosudiili samaaegne manustamine nende ensüümide tundlike substraatidega, mille väikesed kontsentratsiooni muutused võivad põhjustada tõsist toksilisust, ei ole soovitatav. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb vähendada substraadi annuseid vastavalt konkreetsele ravimiteabele.

Takroliimus ja siroliimus

Belumosudiil on nii CYP3A4 kui ka P-gp inhibiitor. Belumosudiili samaaegne manustamine ravimitega, mis on nii CYP3A4 kui ka P-gp substraadid (nt takroliimus, siroliimus), võib põhjustada nende kontsentratsiooni olulist suurenemist. Soovitav on ravimi terapeutilise taseme hoolikas jälgimine kuni tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseni (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama väga efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal belumosudiiliga ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast belumosudiili viimast annust (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Rasestumisvõimelise naispartneriga mehed peavad kasutama väga efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal belumosudiiliga ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast belumosudiili viimast annust (vt lõik 4.4).

Rasedus

Puuduvad andmed belumosudiili kasutamisest rasedatel naistel.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). REZUROCK on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). REZUROCK'i ei ole soovitatav kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta väga efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Imetamine

Ei ole teada, kas belumosudiil/metaboliidid erituvad loomade piima või rinnapiima. Riski rinnaga toidetavatele imikutele ei saa välistada. Imetamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ravi ajal REZUROCK'iga ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimast annust (vt lõik 4.4).

Fertiilsus

Puuduvad inimeste andmed, et teha kindlaks bleumosudiili võimalikku mõju naiste ja meeste fertiilsusele.

Rottidega tehtud belumosudiili korduvtoksilisuse uuringutes tõestati üldise toksilisuse kõrvaltoimed, mis avaldusid väikese kehakaaluna ja võivad põhjustada emaslooma fertiilsuse kahjustust (vt lõik 5.3).

Tuginedes loomkatsetes rottide ja koertega täheldatud leidudele (muutused munandites ja mõju spermale), võib belumosudiil kahjustada meeste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

REZUROCK mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. See võib põhjustada väsimust või pearinglust (vt lõik 4.8). Kui patsiendil esineb selliseid sümptomeid, ei ole soovitatav juhtida autot ega töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid väsimus (20,2%), kõhulahtisus (12,8%), iiveldus (11,7%), peavalu (10,6%), oksendamine (8,5%) ning aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine (7,4%),alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine (5,3%) ja gammaglutamüüli transferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemine (4,3%).

Kõige sagedamad 3. või 4. astme kõrvaltoimed olid pneumoonia, hüpoksia ja kõhulahtisus (igakuks 2,1%).

Tõsised kõrvaltoimed olid pneumoonia (2,1%) ning tselluliit, jämesoole infektsioon, periorbitaalne tselluliit, stafülokokkbaktereemia, ülemiste hingamisteede infektsioon, hüpoksia, kospuemboolia,

kõhulahtisus, iiveldus, keele düsplaasia, oksendamine ja hulgiorganite kahjustuse sündroom (igauks 1,1%).

Kõige sagedam ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoime oli iiveldus (2,1%).

Annustamise katkestamiseni viinud kõrvaltoimeid esines 14,9%-l patsientidest ja need olid iiveldus (2,1%) ning gastroenteriit, jämesoole infektsioon, periorbitaalne tselluliit, pneumoonia, ALAT aktiivsuse suurenemine, kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres, GGT aktiivsuse suurenemine, prokaltsitoniinisalduse suurenemine, kõhulahtisus, oksendamine, väsimus, kopsuemboolia, neutropeenia, artralgia, perifeerne neuropaatia ja bulloosne dermatiit (igauks 1,1%).

Pikaajalised ohutusandmed pärast 12. kuud näitasid, et 200 mg üks kord ööpäevas saanute rühmas esines 13,8%-l patsientidest vähemalt üks seotud kõrvaltoime. Kõige sagedamad täheldatud seotud kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (4,3%), ülemiste hingamisteede infektsioonid (2,1%), iiveldus (2,1%) ja kehakaalu vähenemine (2,1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Tabelis 2 on esitatud esinemissageduse kategooriad kõrvaltoimete puhul, millest teatati kõigis avatud kliinilistes uuringutes belumosudiili annusega 200 mg üks kord ööpäevas 94 patsiendil. Ravi kestuse mediaan oli 9,18 kuud (vahemik 0,46...83,75 kuud).

Need esinemissagedused on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimed

| Kõrvaltoimed | Kõik raskusastmed, esinemissageduse kategooria | Kõik raskusastmed (%) | 3. kuni 4. aste (%) |
|---|--|-----------------------|---------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | | | |
| Ülemiste hingamisteede infektsioon | Sage | 4 (4,3) | 0 |
| Pneumoonia | Sage | 2 (2,1) | 2 (2,1) |
| Tselluliit | Sage | 2 (2,1) | 1 (1,1) |
| Gastroenteriit | Sage | 1 (1,1) | 0 |
| Jämesoole infektsioon | Sage | 1 (1,1) | 0 |
| Nasofarüingiit | Sage | 1 (1,1) | 0 |
| Periorbitaalne tselluliit | Sage | 1 (1,1) | 0 |
| Sinusiit | Sage | 1 (1,1) | 1 (1,1) |
| Stafülokokk-baktereemia | Sage | 1 (1,1) | 0 |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | | | |
| Aneemia | Sage | 3 (3,2) | 0 |
| Neutropeenia | Sage | 1 (1,1) | 1 (1,1) |
| Endokriinsüsteemi häired | | | |
| Hüpotüreos | Sage | 2 (2,1) | 0 |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | | | |
| Vähenenud söögiisu | Sage | 6 (6,4) | 1 (1,1) |
| Hüperglükeemia | Sage | 4 (4,3) | 0 |
| Hüpofosfateemia | Sage | 2 (2,1) | 0 |
| Hüperlipideemia | Sage | 2 (2,1) | 0 |

| Närvisüsteemi häired | | | |
|---|-----------|-----------|---------|
| Peavalu | Väga sage | 10 (10,6) | 0 |
| Perifeerne neuropaatia | Sage | 4 (4,3) | 0 |
| Pearinglus | Sage | 2 (2,1) | 0 |
| Paresteesia | Sage | 2 (2,1) | 0 |
| Migreen | Sage | 1 (1,1) | 0 |
| Vaskulaarsed häired | | | |
| Hüpertensioon | Sage | 2 (2,1) | 1 (1,1) |
| Hüpotensioon | Sage | 1 (1,1) | 1 (1,1) |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | | | |
| Düspnoe | Sage | 6 (6,4) | 1 (1,1) |
| Köha | Sage | 2 (2,1) | 0 |
| Hüpkoksia | Sage | 2 (2,1) | 2 (2,1) |
| Kopsuemboolia | Sage | 2 (2,1) | 1 (1,1) |
| Seedetrakti häired | | | |
| Iiveldus | Väga sage | 11 (11,7) | 1 (1,1) |
| Kõhulahtisus | Väga sage | 12 (12,8) | 2 (2,1) |
| Oksendamine | Sage | 8 (8,5) | 1 (1,1) |
| Kõhukinnisus | Sage | 5 (5,3) | 1 (1,1) |
| Kõhuvalu | Sage | 2 (2,1) | 0 |
| Kõhu paisumine | Sage | 2 (2,1) | 0 |
| Ebamugavustunne kõhus | Sage | 2 (2,1) | 0 |
| Keele düsplaasia | Sage | 1 (1,1) | 0 |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | | |
| Sügelus | Sage | 1 (1,1) | 0 |
| Lööve | Sage | 1 (1,1) | 0 |
| Bulloosne dermatiit | Sage | 1 (1,1) | 0 |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | | | |
| Seljavalu | Sage | 3 (3,2) | 0 |
| Lihasspasmid | Sage | 2 (2,1) | 0 |
| Artralgia | Sage | 2 (2,1) | 0 |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | | |
| Väsimus | Väga sage | 19 (20,2) | 1 (1,1) |
| Perifeersed tursed | Sage | 3 (3,2) | 0 |
| Püreeksia | Sage | 2 (2,1) | 0 |
| Halb enesetunne | Sage | 1 (1,1) | 0 |
| Lokaalne turse | Sage | 1 (1,1) | 0 |
| Mitme organi düsfunktsiooni sündroom | Sage | 1 (1,1) | 1 (1,1) |
| Turse | Sage | 1 (1,1) | 0 |
| Uuringud | | | |
| Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine | Sage | 7 (7,4) | 1 (1,1) |
| Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine | Sage | 5 (5,3) | 1 (1,1) |
| Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine | Sage | 4 (4,3) | 1 (1,1) |
| Kehakaalu suurenemine | Sage | 3 (3,2) | 0 |

| | | | |
|---|------|---------|---------|
| Vere alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine | Sage | 3 (3,2) | 0 |
| Vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine | Sage | 3 (3,2) | 1 (1,1) |
| Trombotsüütide hulga vähenemine | Sage | 2 (2,1) | 0 |
| Vere kreatiniinisalduse suurenemine | Sage | 2 (2,1) | 0 |
| Lümfotsüütide hulga vähenemine | Sage | 2 (2,1) | 0 |
| Vere valgeliblede hulga vähenemine | Sage | 2 (2,1) | 1 (1,1) |
| Konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine | Sage | 1 (1,1) | 0 |
| Prokaltsitoniini sisalduse suurenemine | Sage | 1 (1,1) | 0 |

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

ASAT, ALAT ja GGT suurenesid belumosudiili esimese ravikuu kestel, seejärel esinemus vähenes. Soovitatava annuse muutmise kohta pärast maksaensüümide aktiivsuse suurenemist vt lõik 4.2. Soovitatava maksaensüümide jälgimise kohta vt lõik 4.4.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

Aneemiat (kõik raskusastmed) esines 12,5%-l patsientidest ning ≥ 3 . astme aneemiat esines 4,2%-l patsientidest. Koondanalüüsis ei esinenud annuserühmade lõikes püsivaid erinevusi aneemia esmakordse avaldumiseni kulunud ajas. Aneemia esinemissagedus oli suurim vahemikus 3...< 6 kuud. Ainus raske neutropeenia juht esines 253. päeval, st ligikaudu 8 kuud pärast belumosudiiliga ravi alustamist. Vt „Annuse muutmine kõrvaltoimete tõttu“, lõik 4.2.

Neerukahjustus

Kerge ja mõõduka cGVHD-ga patsientidel puudusid erinevused kõrvaltoimete esinemissageduses, mida hinnati normaalse neerufunktsiooni, kerge ja mõõduka neerukahjustuse põhjal. Raske cGVHD-ga patsientidel täheldati kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust mõõduka neerukahjustusega patsientidel võrreldes kerge neerukahjustuse ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidega.

Lapsed

Noorukitel on kogemus piiratud. Uuringus KD025-213A said belumosudiili kokku kolm noorukit (2 patsienti 200 mg üks kord ööpäevas rühmas ja 1 patsient 200 mg kaks korda ööpäevas rühmas). Turuletulekujärgselt ja ravimi eriloaga kasutamise programmides (*compassionate use*) on belumosudiiliga ravitud ja ohutusosalast teavet kogutud 112 noorukilt. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid iiveldus (4,6%) ja peavalu (2,8%). Belumosudiili ohutusprofiil cGVHD-ga lastel (vanuses ≥ 12 aastat) oli oma tüübi, iseloomu ja raskuse poolest kooskõlas täiskasvanud patsientide teadaoleva ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Belumosudiili üleannustamisel puudub teadaolev antidoot. Tervetele vabatahtlikele on vastuvõetava talutavusega annustatud ühekordseid annuseid kuni 1000 mg. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja rakendada viivitamatult kõiki sobivaid toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA48

Toimemehhanism

Belumosudiil on selektiivne Rho-sõltuv, teisese heeliksiga (*coiled-coil*) proteiini kinaas-2 (ROCK2) inhibiitor, mis vahendab signaalimist immuunsüsteemi rakufunktsioonis ja fibrootilistel radadel.

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

Kinnitatud soovitatavast maksimaalsest annusest 2,2 korda suurema ekspositsiooni juures ei pikenda belumosudiil QT-intervalli kliiniliselt olulisel määral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuring KD025-213

Uuring KD025-213 oli II faasi avatud mitmekeskuseline belumosudiiliga uuring, milles raviti cGVHD-ga patsiente. Ravikavatsuslik (*intent-to-treat*, ITT) täiskasvanute populatsioon hõlmas 156 patsienti. Uuringusse sobisid täiendavat ravi vajavad 12-aastased või vanemad patsiendid, kes olid saanud 2...5 eelnevat süsteemset ravi. Sobilikud patsiendid said stabiilses annuses kortikosteroide kahe nädala jooksul enne uuringusse kaasamist. Patsiendid randomiseeriti suhtega 1 : 1 saama belumosudiili suukaudset annust 200 mg üks kord ööpäevas või 200 mg kaks korda ööpäevas. Uuringust välistati patsiendid, kellel olid järgmised näitajad: trombotsüüdid $< 50 \times 10^9/l$; absoluutne neutrofiilide arv $< 1,5 \times 10^9/l$; ASAT või ALAT $> 3 \times ULN$; üldbilirubiin $> 1,5 \times ULN$; QTc(F) > 480 ms; eGFR < 30 ml/min/1,73 m²; või FEV₁ $\leq 39\%$.

Belumosudiil lisati jätkuvale standardsele cGVHD-ravile, nagu kortikosteroidid, kaltsineuriini inhibiitorid (CNI-d, tsüklosporiin või takroliimus), siroliimus, kehaväline fotoforees (*extracorporeal photopheresis*, ECP) ja/või paikne või inhaleeritav ravi vastavalt asutuse eeskirjadele, kui uuringusse kaasamisel sai patsient stabiilset annust/raviskeemi. cGVHD ägenemiste raviks oli lubatud ajutiselt, kuni 6 nädalaks suurendada kortikosteroidide annuseid (kuni 1 mg/kg ööpäevas prednisooni ekvivalenti). Kortikosteroidide annuse suurendamine > 6 nädalaks või enam kui 2 cGVHD ägenemise episoodi esinemine esimese 6 kuu jooksul ravi ajal belumosudiiliga, samuti cGVHD uue süsteemse ravi alustamine loeti ravi ebaõnnestumisteks.

200 mg üks kord ööpäevas harusse kaasatud täiskasvanud patsientide (n = 78) vanuse mediaan oli 53 aastat (vahemik 21...77 aastat), 63% olid mehed ja 85% olid europiidsest rassist. Enamusel (73%) patsientidest oli raske cGVHD, kusjuures 81% patsientidest olid refraktaarsed oma uuringusse kaasamisele eelnenud viimase süsteemse ravi suhtes. Algasemel olid haigusest haaratud nahk (82%), liigesed/sidemed (77%), silmad (73%), kopsud (35%), suu (53%), söögitoru (30%), seedetrakti ülaosa (18%), seedetrakti alaosa GI (9%) ja maks (13%). Viiekümne ühel protsendil patsientidest olid haigusest haaratud neli või enam elundit. Kõige sagedamini kasutatud samaaegsed süsteemsed ravid, mida patsiendid said 1. tsükli 1. päeval uuringus KD025-213, olid kortikosteroidid, CNI-d (takroliimus või tsüklosporiin), siroliimus, mükofenolaatmofetiil (MMF) ja ECP. Varasemate süsteemse cGVHD ravide arvu mediaan oli 3,0. Uuringu 200 mg üks kord ööpäevas harus osales ka 2 noorukit vanuses 12 ja 13 aastat.

Esmast efektiivsuse tulemusnäitajat, üldist ravivastuse määra (*overall response rate*, ORR) määratleti selliste isikute osakaaluna, kes saavutasid kas täieliku ravivastuse (*complete response*, CR [kõigi nähtude lahenemine igas elundis või asukohas]) või osalise ravivastuse (*partial response*, PR [paranemine vähemalt ühes elundis või asukohas ilma progressioonita üheski muus elundis või

asukohas]) mis tahes ravivastuse hindamisel pärast algtaset vastavalt 2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD (Riikliku Terviseinstituudi 2014. aasta cGVHD kliiniliste uuringute kriteeriumite konsensuse arendamise projekt) kriteeriumitele. Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid ravivastuse kestus ja aeg ravivastuseni.

Ravivastused (sh täielikud ravivastused) saavutati kõigi haigusest haaratud elundite (nahk, silmad, suu, söögitoru, seedetrakti ülaosa, seedetrakti alaosa, maks, kopsud ning liigesed/sidekirme). ORR ja peamised teised tulemusnäitajad on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Parim üldine ravivastuse määr ja teised efektiivsustulemused ITT täiskasvanute populatsioonis

| Muutuja | Belumosudiil 200 mg üks kord ööpäevas (n = 78) |
|--|---|
| Üldine ravivastuse määr (%) | 73,1 |
| ORR-i 95% CI (%) | 61,8; 82,5 |
| Täielik ravivastus (%) | 5,1 |
| Osaline ravivastus (%) | 67,9 |
| ORR 6 kuu pärast (%) | 43,6 |
| ORR-i 95% CI 6 kuu pärast | 32,4; 55,3 |
| #K-M ravivastuse kestuse mediaan (esmane) nädalates (95% CI) | 23,9 (11,43; 50,43) |
| Aeg ravivastuseni, mediaan nädalates (vahemik) | 4,43 (3,7; 80,1) |

Lühendid: CI = usaldusintervall; ORR = üldine ravivastuse määr; K-M = Kaplan-Meier; NR = ei saanud;

ITT = ravikavatsuslik

Märkus. Andmete lõppkuupäev: 02. september 2022

Märkus. Kahepoolne täpne ORR-i CI arvutati Clopperi-Pearsoni meetodil.

Märkus. Ravivastuse kestuse ja ravivastuseni kuluva aja arutamiseks kasutati ravivastusega populatsiooni. Protsendid arvutatakse ITT populatsiooni arvu põhjal.

Ravivastuse kestust (esmane) määratletakse ajana esimesest ravivastusest kuni parimast ravivastusest halvenemiseni (nt täielik ravivastus -> osaline ravivastus või osaline ravivastus -> lokaalne retsidiiv), uue süsteemse ravi alustamiseni või surmani. ORR-i määratleti selliste isikute osakaaluna, kes saavutasid kas täieliku ravivastuse (CR) või osalise ravivastuse (PR) mis tahes ajahetkel, saamata uut süsteemset cGVHD ravi, vastavalt 2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD kriteeriumitele ja uurijate hinnangule.

Lapsed

Kokku 3 noorukieas patsienti said ravi belumosudiili annusega 200 mg üks kord ööpäevas sekkuvates kliinilistes uuringutes, kus jälgiti nende patsientide ravivastuseid belumosudiilile. Belumosudiili ohutust ja efektiivsust noorukitel vanuses 12...18 aastat toetavad uuringust KD025-213 saadud tõendid.

Uuringus KD025-213 said kaks noorukieas patsienti ravi belumosudiili annusega 200 mg üks kord ööpäevas. Üks neist saavutas osalise ravivastuse (PR). Ravivastusega patsiendi aeg ravivastuseni (TTR) oli 53 päeva ja ravivastuse kestus (DOR) oli 820 päeva.

Farmakokineetilise mudeli prognoosi alusel võib eeldada, et ohutus ja efektiivsus on noorukitel ja täiskasvanud patsientidel sarnased.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada belumosudiiliga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kroonilise siirik-peremehe-vastu haiguse ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Tingimustega müügiluba

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Uuringute lõikes oli belumosudiili T_{\max} -i mediaan ligikaudu 3 tundi. Pärast belumosudiili ühekordse suukaudse annuse 200 mg manustamist oli keskmine absoluutne biosaadavus (% variatsioonikordaja) 64% (17%).

Toidu mõju

Tervetel isikutel põhjustas belumosudiili ühekordse suukaudse annuse 200 mg manustamine koos rasvarikka ja suure kalorsusega einega (800...1000 kilokalorit, sh ligikaudu 50% kalorite üldkogusest eines sisalduvate rasvade arvelt) belumosudiili C_{\max} -i kuni 2,25-kordset suurenemist võrreldes tühja kõhuga manustamisega ning AUC kuni 2-kordset suurenemist võrreldes tühja kõhuga manustamisega. T_{\max} -i mediaan hilines 0,5 tundi.

Populatsiooni farmakokineetilise mudeli alusel oli keskmine tasakaaluseisundi AUC (% variatsioonikordaja) cGVHD-ga patsientidel, kes said 200 mg üks kord ööpäevas, mis manustati koos toiduga, 18 800 (33%) h•ng/ml; keskmine tasakaaluseisundi C_{\max} oli 2230 (31%) ng/ml. Üks kord ööpäevas manustamisel saabusid belumosudiili tasakaalukontsentratsioonid kumulatsioonimääruga 1,2.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilise mudeli alusel kirjeldati farmakokineetikat kahekambriilise mudeli abil, kus keskmine jaotumise poolväärtusaeg oli 1,57 h (78%). Belumosudiili keskmine (% variatsioonikordaja, CV) näiv jaotusruumala tsentraalses ruumis oli 35,8 l (93%). *In vitro* preparaatides oli seonduvus inimese seerumialbumiiniga 99,9% ja seonduvus inimese α 1-happelise glükoproteiiniga oli 98,6%.

Biotransformatsioon

In vitro hindamise alusel on CYP3A4 ülekaalukalt peamine CYP isovorm, mis vastutab belumosudiili metabolismi eest, samas kui CYP2C8, CYP2D6 ja UGT1A9 osalus on väiksem.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetilise mudeldamise tulemused cGVHD-ga patsientidel näitasid, et keskmine (% variatsioonikordaja, CV) eliminatsiooni poolväärtusaeg belumosudiili eritumisel oli 32,9 h (15%). Belumosudiili keskmine (% CV) näiv kliirens patsientidel (%CV) oli 12,5 l/h (38%).

Inimeste massibilansi uuringu tulemused näitavad, et peamine eritumistee on roojaga eritumine (85% annusest). Roojas tuvastatud annusest moodustas algne belumosudiil 30%. Uriinis tuvastati vähem kui 5% annusest.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ekspositsioon belumosudiilile (C_{\max} ja AUC) on tervetel isikutel ilmselt veidi enam kui annusega proportsionaalne annusevahemikus 20...500 mg üks kord ööpäevas, kuid vähem kui annusega proportsionaalne suuremate kui 500 mg annuste puhul. cGVHD-ga isikutel on ekspositsiooni suurenemine vahemikus 200...400 mg ligikaudu proportsionaalne.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel ei täheldatud belumosudiili farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi seoses vanuse (20...77 aastat), rassi, soo või kehakaaluga (38,6...143 kg).

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel ei täheldatud belumosudiili farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel. Raske neerukahjustusega patsiente ei ole uuritud.

Maksakahjustus

Muutused belumosudiili ekspositsioonis pärast belumosudiili ühekordset 200 mg annust erinevas astmes maksakahjustusega (Childi-Pugh' skoori alusel), ilma maksa GVHD-ta isikutel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega on näidatud tabelis 4.

Tabel 4. Erinevas astmes maksakahjustuse mõju belumosudiili ekspositsioonile

| Maksakahjustuse kategooria | Belumosudiili ekspositsiooni muutus maksakahjustusega isikutel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega | | | |
|----------------------------|---|------------------------|--------------------------|------------------------|
| | Üldkontsentratsioonid (vaba + seotud) | | Vabad kontsentratsioonid | |
| | C _{max} | AUC | C _{max} | AUC |
| Kerge (Childi-Pugh' A) | 1,2-kordne suurenemine | 1,4-kordne suurenemine | 14%-line vähenemine | 19%-line vähenemine |
| Mõõdukas (Childi-Pugh' B) | 6%-line vähenemine | 1,5-kordne suurenemine | 12%-line vähenemine | 1,4-kordne suurenemine |
| Raske (Childi-Pugh' C) | 1,3-kordne suurenemine | 4,2-kordne suurenemine | 5,4-kordne suurenemine | 16-kordne suurenemine |

Lapsed

Kolmelt noorukieas patsiendilt saadud vähestes farmakokineetilistes andmetes ei esinenud farmakokineetilisi erinevusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati toksilisust belumosudiili keskmiste plasmakontsentratsioonide juures, mis olid väiksemad või sarnased oodatava ekspositsiooniga inimesel, ning reproduktioonitoksilisuse uuringutes täheldati toksilisust tasemel, mis oli väiksem kui oodatav ekspositsioon inimesel.

In vitro ja *in vivo* uuringutes ei leitud tõendeid eriliste ohtude kohta inimesele seoses ohutusfarmakoloogia või genotoksilisusega.

Korduvtoksilisus

Korduva suukaudse annuse uuringutes rottidel ja koertel täheldatud kõrvaltoimed, mida esines ühel või mõlemal liigil, olid toksilised toimed seedetraktile (emees, vedel roe ja/või ebatavaline must soolesisu, süljeerituse suurenemine), maksale (maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, hüpertroofia / elundi suurenenud kaal ja kolestaas/põletik), neerudele (vere urealämmastiku sisalduse suurenemine, muutused neerutuubulites, pigmentatsioon, intratsellulaarsed valgutilgad epiteelil), vere- ja lümfisüsteemile (regeneratiivne aneemia, lümfotsüütide vähesus põrnas ja harnäärnes) ja reproduktiivsele süsteemile.

Viljakuse kahjustus

Isastel rottidel ja koertel kuulus toksiliste toimete hulka väiksem munandimanuste ja munandite kaal, millega kaasusid spermatoosoidide kõrvalekallete leiud, nagu hulgikoldeline kahepoolne spermatoosoidide degeneratsioon munandimanustes ja munandites ning mitmetuumalised spermatiidid munandites, spermatoosoidide vähenenud liikuvus ja vähenenud arv; korduvtoksilisuse uuringutes olid need muutused koertel pöörduvad, kuid rottidel ei olnud täielikult pöörduvad.

Emastel rottidel täheldati väiksemat emaka kaalu, mis korreleerus emaka/emakakaela hüpoplaasia ja vähenenud munarakkude arenemisega munasarjades koos kehakaalu vähenemisega. Need muutused olid pöörduvad.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Emastel rottidel (kellele manustati belumosudiili või ei manustatud belumosudiili, kuid paaritati belumosudiili saanud isastega) esinenud kõrvaltoimete hulka kuulusid suurenenud implantatsioonieelne ja -järgne kaotus, vähenenud eluvõimeliste embrüote arv ja loote väärarengud, sh päraku ja saba puudumine, omfalotseele ja kuplikujuline pea.

Küülikutel täheldati emaslooma toksilisust ja mõju embrüo-loote arengule (sh spontaansed abordid, suurenenud implantatsioonijärgne kaotus, vähenenud elusloodete protsent ja vähenenud loote mass ning skeleti/välised väärarengud).

Kartsinogeenus

Transgeensetel hiirtel ei teatatud ühestki kartsinogeensest toimest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos
Hüpromelloos
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate

Polüvinüülalkohol (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (E1521)
Talk (E553b)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lastekindla polüpropüleenkorgi ja silikageeliga kuivatusainega suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel.

Pakendis on 28 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

| Kirjeldus | Kuupäev |
|--|----------------|
| <p>Rezurock'i efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks cGVHD-ga täiskasvanutel ja lastel (12-aastased ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 40 kg), kui muude cGVHD raviks heakskiidetud ravimite kliiniline kasu on piiratud või need ei sobi, esitab müügiloa hoidja uuringu EFC22965 (III faasi randomiseeritud avatud mitmekeskuseline uuring belumosudiili ja parima võimaliku ravi võrdlemiseks) lõplikud tulemused vastavalt kokkulepitud protokollile.</p> | IV kv 2029 |

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

REZUROCK 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
belumosudilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab belumosudiilmesilaati, mis vastab 200 mg belumosudiilile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

õhukese polümeerikattega tabletid

28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte neelata kuivatusainet.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rezurock 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

REZUROCK 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
belumosudilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab belumosudiilmesilaati, mis vastab 200 mg belumosudiilile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

õhukese polümeerikattega tabletid

28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi Winthrop Industrie

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2015/001 28 tabletti

EU/1/26/2015/002 30 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rezurock 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid belumosudiil (*belumosudilum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rezurock ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rezurock'i võtmist
3. Kuidas Rezurock'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rezurock'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rezurock ja milleks seda kasutatakse

Rezurock sisaldab toimeainena belumosudiili, mis kuulub immunosupressantide ravimirühma.

Rezurock'i kasutatakse täiskasvanutel ning lastel (12-aastased ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 40 kg), kellel on krooniline siirik-peremehe-vastu haigus (GVHD), kui muude ravivõimaluste kliiniline kasu on piiratud, need ei sobi või on ammendunud..

Krooniline GVHD võib tekkida nädalaid kuni kuid pärast luuüdi või tüvirakkude (vereloomerakkude) siirdamist. Doonorilt siiratud rakud (siirik) ründavad keha (peremees), põhjustades põletikku ja kahjustades paljusid elundeid, nagu nahk, maks või seedetrakt.

Rezurock'i toimeaine belumosudiil toimib, blokeerides ensüümi (valku) nimega ROCK2, mis osaleb teie immuunsüsteemi (keha loomuliku kaitsemehhanismi) töös. See vähendab põletikku ja edasist kahjustust elunditele.

2. Mida on vaja teada enne Rezurock'i võtmist

Rezurock'i ei tohi võtta

- kui olete belumosudiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete rase või imetate;
- kui teil on raske maksahaigus ilma maksa GVHD-ta.

Kui te ei ole kindel, kas teil võib olla mõni ülal loetletud seisund, rääkige oma arsti või apteekriga, enne kui hakkate võtma Rezurock'i.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rezurock'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui te olete rase või kavatsete rasestuda, sest Rezurock võib kahjustada teie sündimata last (vt lõik „Rasedus, imetamine, viljakus ja rasestumisvastased vahendid“);
- kui te toidate last rinnaga või kavatsete imetada, sest Rezurock võib potentsiaalselt põhjustada tõsisemaid kõrvaltoimeid rinnaga toidetaval lapsel (vt lõik „Rasedus, imetamine, viljakus ja rasestumisvastased vahendid“);
- kui teil on mis tahes maksaprobleeme. Enne ravi ja ravi ajal Rezurock'iga peate tegema vereanalüüse, sh analüüse, mille järgi vaadatakse, kui hästi teie maks töötab;
- kui te võtate teisi ravimeid (vt lõik „Muud ravimid ja Rezurock“)

Lapsed

Ärge andke Rezurock'i alla 12-aastastele või vähem kui 40 kg kehakaaluga lastele, sest Rezurock'i ei ole selles patsiendirühmas uuritud.

Muud ravimid ja Rezurock

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Rezurock võib mõjutada teiste ravimite toimet ning teised ravimid võivad mõjutada Rezurock'i toimet.

Eeskätt rääkige oma arstile, kui te võtate mis tahes järgmisi ravimeid, sest on võimalik, et arst peab muutma nende ravimite annuseid või Rezurock'i annust.

Järgmised ravimid võivad vähendada Rezurock'i efektiivsust, vähendades Rezurock'i sisaldust veres:

- rifampiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks);
- prootonpumba inhibiitorid, nagu omeprasool või rabeprasool (kasutatakse maohappe tekkimise vähendamiseks maos);
- teised mao happesust vähendavad toimeained (kasutatakse maohappe tekkimise vähendamiseks maos).

Rezurock võib suurendada nende ravimite kõrvaltoimete riski, suurendades nende ravimite sisaldust veres:

- statiinid, nt rosuvastatiin (kasutatakse kolesteroolisisalduse vähendamiseks);
- dabigatraan (kasutatakse kehas verehüüvete (trombide) tekkimise ärahoidmiseks);
- raltegraviir (HIV raviks);
- siroliimus või takroliimus (kasutatakse siirik-peremehe-vastu haiguse ennetamiseks).

Kui te ei ole kindel, kas midagi eelnevast kehib teie kohta, pidage enne Rezurock'i võtmist nõu oma arstiga.

Rezurock'i võtmise ajal ei tohi te kunagi alustada uue ravimi võtmist, ilma et kontrolliksite seda enne koos oma arstiga. Siia kuuluvad retseptiravimid, käsimüügiravimid (apteegist ilma retseptita ostetud) ja taimsed ravimid või alternatiivmeditsiini ravimid.

Kandke kaasas loetelu kõigist ravimitest, mida te võtate, ja näidake seda oma arstile või apteekrile, kui hangite uut ravimit.

Rezurock koos toiduga

Rezurock'i peab võtma koos toiduga. Vt lõik 3.

Rasedus, imetamine, viljakus ja rasestumisvastased vahendid

Teatage viivitamatult oma arstile, kui olete rase, arvate end olevat rase või imetate. Kui kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasedus

Ärge võtke Rezurock'i raseduse ajal, sest Rezurock võib kahjustada teie sündimata last. Arst kontrollib teid raseduse suhtes, enne kui alustate ravi. Kui te rasestute Rezurock'i võtmise ajal, rääkige sellest viivitamatult oma arstile.

Rasestumisvastased vahendid

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, kontrollib arst, ega te ei ole rase, enne kui alustate ravi Rezurock'iga. See on vajalik, sest Rezurock võib kahjustada sündimata last. Te peate kasutama usaldusväärset ja väga efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu ravi kestel Rezurock'iga ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimast annust.

Kui te olete mees, kelle partner on rasestumisvõimeline, peab teie partner vältima rasedust sel ajal, kui te võtate Rezurock'i. Te peate kasutama usaldusväärset ja väga efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi kestel Rezurock'iga ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimast annust.

Pidage nõu oma arstiga, millised rasestumisvastased vahendid on teile ravi ajal Rezurock'iga sobivad.

Imetamine

Ärge imetage ravi ajal Rezurock'iga ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist. Rezurock võib olla kahjulik rinnaga toidetavale lapsele.

Viljakus

Loomkatsete põhjal võib Rezurock põhjustada ajutist viljatust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui tunnete pärast Rezurock'i võtmist väsimust või pearinglust, siis ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Rezurock sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Rezurock'i võtta

Võtke Rezurock'i alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Täiskasvanutel ja noorukitel (12-aastased ja vanemad ning kehakaaluga vähemalt 40 kg) on soovitatav annus üks tablett (sisaldab 200 mg belumosudiili) võetuna suukaudselt üks kord ööpäevas, iga päev samal kellaajal.

Neelake tablett tervelt koos klaasitäie veega ja samal ajal koos toiduga.

Arst võib suurendada teie Rezurock'i annust, kui võtate ka teisi ravimeid, mis võivad mõjutada belumosudiili toimet.

Arst võib soovitada teil peatada mõneks ajaks Rezurock'i võtmise või lõpetada püsivalt ravi sõltuvalt sellest, kuidas te ravi talute.

Ravi kestus

Peate jätkama ravi senikaua, kuni arst käsib lõpetada.

Kui te võtate Rezurock'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Rezurock'i, rääkige kohe oma arstiga või minge lähimasse haiglasse. Võtke ravimi pakend endaga kaasa.

Kui te unustate Rezurock'i võtta

Kui teil jääb Rezurock'i annus võtmata, peate võtma selle niipea kui see teile meenub samal päeval, ainult siis kui:

- te võtate Rezurock'i üks kord ööpäevas ja võtmise ajast on möödunud vähem kui 12 tundi
 - te võtate Rezurock'i kaks korda ööpäevas ja võtmise ajast on möödunud vähem kui 6 tundi
- Pärast unustatud annuse võtmist võtke oma järgmine Rezurock'i annus tavapärasel ajal.

Kui teil jääb Rezurock'i annus võtmata, siis te ei tohi seda võtta, kui:

- te võtate Rezurock'i üks kord ööpäevas ja võtmise ajast on möödunud rohkem kui 12 tundi
 - te võtate Rezurock'i kaks korda ööpäevas ja võtmise ajast on möödunud rohkem kui 6 tundi
- Sellistel juhtudel jätkake unustatud annus vahele ja võtke oma järgmine Rezurock'i annus tavapärasel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate pärast Rezurock'i võtmist

Kui te oksendate pärast Rezurock'i võtmist, siis ärge võtke veel ühte Rezurock'i annust. Võtke järgmine Rezurock'i annus tavapärasel ajal.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest sageli esinevatest tõsistest kõrvaltoimetest (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- Köha, valu rinnus, hingeldus, palavik. Need võivad olla pneumoonia sümptomid.
- Tunne, et ei saa hästi hingata või mõelda. Need võivad olla hüüpoksia (hapnikupuudus) sümptomid.
- Sügava nahakoe põletik. Need võivad olla tselluliidi sümptomid.
- Köhuvalu, kõhulahtisus, palavik. Need võivad olla jämesoole infektsiooni sümptomid.
- Põletik, mis mõjutab silmalauge ja ümbritsevat nahka. Need võivad olla periorbitaalse tselluliidi sümptomid.
- Palavik, külmavärinad ja madal vererõhk. Need võivad olla stafülokokk-baktereemia (vereringeinfektsioon) sümptomid.
- Tavaline külmetushaigus, nina- või kurguinfektsioon (ülemiste hingamisteede infektsioon).
- Õhupuudus ja valu rinnus. Need võivad olla kopsuemboolia (kopsuveresoonte tromb) sümptomid.
- Kõhulahtisus.
- Iiveldus.
- Keele haavandid, mis ei parane, võivad viidata ebanormaalsete rakkude olemasolule (mis võivad muutuda vähkkasvajaks). Need võivad olla keele düsplaasia sümptomid.
- Oksendamine.
- Tugev nõrkus, oksendamine, palavik, külmavärinad, segasus, südame kiire löögisagedus. Need võivad olla sümptomid, mis viitavad kahele või enamale organsüsteemile, mis ei suuda teie keha vajadusi tagada (mitme organi düsfunktsiooni sündroom).

Teised kõrvaltoimed

Allpool on loetletud teised võimalikud kõrvaltoimed. Rääkige oma arstile, kui need kõrvaltoimed muutuvad raskeks.

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

- Peavalu
- Äärmine väsimus

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Vere punaliblede väike arv (aneemia)
- Kilpnäärme alatalitus (hüpotüreosis)
- Vähenenud söögiisu
- Kõrge veresuhkru tase (hüperglükeemia)
- Vere väike fosfaadisisaldus (hüpopofateemia)
- Vere suur rasvadesisaldus (hüperlipideemia)
- Närvikahjustus kätes ja jalgades (perifeerne neuropaatia)
- Pearinglus
- Tuimus-, kipitus-, torkimistunne (paresteesia)
- Kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- Järsku tekkiv hingeldus või hingamisraskus (düsnoe)
- Köha
- Köhukinnisus
- Köhuvalu
- Köhu paisumine
- Ebamugavustunne köhus
- Seljavalu
- Lihasspasmid
- Liigesevalu (artralgia)
- Paistetud, eriti pahkluude ja labajala piirkonnas (perifeerne ödeem)
- Palavik
- Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsis
- Kaalukaotus
- Lihaskahjustuse korral verre vabaneva ensüümi (valgu) kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine
- Vere hüübimises osalevate ainete, trombotsüütide, sisalduse vähenemine
- Kreatiniinisalduse suurenemine, halveneva neeruprobleemi näht
- Lümfotsüütide (teatud tüüpi vere valgeliblede) hulga vähenemine
- Vere valgeliblede hulga vähenemine
- Köhuvalu, kõhulahtisus, palavik. Need võivad olla gastroenteriidi sümptomid.
- Nina ja kurgu põletik
- Ninakõrvalkoobaste põletik
- Peavalu (migreen)
- Madal vererõhk
- Sügelus
- Lööve
- Nahapõletik koos suurte villidega (bulloosne dermatiit)
- Üldine halb enesetunne
- Paikne turse
- Naha ja silmavalgete muutumine kollaseks (konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine)
- Prokaltsitoniini sisalduse suurenemine; see on verevalk, mis näitab infektsiooni esinemist.

Kui teil esineb teatud kõrvaltoimeid, võib arst muuta teie Rezurock'i annust või ajutiselt peatada või püsivalt lõpetada ravi Rezurock'iga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise

teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rezurock'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rezurock sisaldab

Toimeaine on belumosudiil (mesilaadina). Üks tablett sisaldab 200 mg belumosudiili.

Teised koostisosad on:

Tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos, hüpromelloos, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid.

Tableti kate: polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool (E1521), talk (E553b), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Rezurock välja näeb ja pakendi sisu

Rezurock õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatukollased kuni kollased ovaalse kujuga tabletid, mille ühel küljel on märgistus „KDM“ ja teisel küljel „200“.

Rezurock on saadaval plastpudelis, millel on lapsekindel kork. Pakendis on 28 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti. Pudel sisaldab kuivatusaine pakikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

IV LISA

EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA ANDMISE KOHTA

Euroopa Raviameti järeldused:

- **Tingimuslik müügiluba**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamisel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda tingimusliku müügiloa, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.