

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REZUROCK 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää belumosudiilimesylaattia määrän, joka vastaa 200 mg:aa belumosudiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Vaaleankeltainen tai keltainen soikea tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”KDM” ja toisella puolella ”200”, mitoiltaan 7,4 x 14,8 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

REZUROCK on tarkoitettu aikuisten ja pediatrien (vähintään 12-vuotiaiden ja vähintään 40 kg painavien) kroonista käänteishyljintää (cGVHD) sairastavien potilaiden hoitoon, kun muista hoitovaihtoehdoista saatu kliininen hyöty on ollut vähäinen tai ne eivät sovellu potilaalle tai muita hoitovaihtoehtoja ei ole jäljellä.

4.2 Annostus ja antotapa

Kroonisen käänteishyljinnän hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sen toteuttamista.

Annostus

Suosittelun annos on 200 mg, joka otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä.

On suositeltavaa jatkaa hoitoa, kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

Täydellinen verenkuvasta on otettava ja maksan toimintakokeet tehtävä ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4). Jos potilaan verihiutalemäärä on $< 50 \times 10^9/l$ tai neutrofiilien absoluuttinen määrä $< 1,5 \times 10^9/l$, belumosudiilihoitoon aloittamisen on perustuttava tarkkaan laboratorioarvojen seurantaan ja kliiniseen arvioon.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Maksan toimintakokeet on tehtävä vähintään kerran kuukaudessa koko hoidon ajan (ks. kohta 4.4).

Suosituksien muuttamisesta haittavaikutusten ilmetessä on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Suositellut annosmuutokset haittavaikutusten ilmetessä

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	Annoksen muuttaminen
Maksatoksisuus	Vaikeusasteen 3 ALAT- tai ASAT-arvon suureneminen ($> 5 - 20 \times \text{ULN}$) tai vaikeusasteen 2 bilirubiiniarvon suureneminen ($> 1,5 - 3 \times \text{ULN}$)	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus on lievittänyt vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita belumosudiilihoito uudelleen suositellulla annoksella ja seuraa laboratorioarvoja toksisuuden varalta.
	Vaikeusasteen 4 ALAT- tai ASAT-arvon suureneminen ($> 20 \times \text{ULN}$) tai vaikeusasteen ≥ 3 bilirubiiniarvon suureneminen ($> 3 \times \text{ULN}$)	Lopeta hoito pysyvästi.
Muut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8)	Vaikeusaste 3	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus on lievittänyt vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita belumosudiilihoito uudelleen suositellulla annoksella ja seuraa tilannetta toksisuuden varalta.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito pysyvästi.

ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ASAT = aspartaattiaminotransferaasi; ULN = viitealueen yläraja.

*Vaikeusaste 1 on lievä, vaikeusaste 2 on kohtalainen, vaikeusaste 3 on vaikea, vaikeusaste 4 on hengenvaarallinen. Toksisuusluokat vastaavat NCI:n CTCAE-luokituksen (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) versiota 4.03.

Annoksen muuttaminen lääkkeiden yhteisvaikutusten vuoksi

Voimakkaat CYP3A4:n indusorit ja protonipumpun estäjät pienentävät belumosudiilihoitoa (ks. kohta 4.5).

Voimakkaat CYP3A:n indusorit

Suosittelu annos on 200 mg kahdesti vuorokaudessa aterian yhteydessä, kun lääkettä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A:n indusorien kanssa.

Protonipumpun estäjät

Suosittelu annos on 200 mg kahdesti vuorokaudessa aterian yhteydessä, kun lääkettä annetaan samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa.

Annoksen ottamisen viivästyminen tai väliin jääminen

Jos annoksen ottaminen viivästyy tai jää väliin:

Annos otetaan mahdollisimman pian samana päivänä seuraavissa tapauksissa:

- siitä, kun 200 mg annos olisi pitänyt ottaa, on kulunut enintään 12 tuntia, kun lääke otetaan kerran vuorokaudessa TAI
- siitä, kun 200 mg annos olisi pitänyt ottaa, on kulunut enintään 6 tuntia, kun lääke otetaan kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.5).

Seuraavan annoksen kohdalla palataan taas tavanomaiseen aikatauluun.

Annosta ei pidä ottaa seuraavissa tapauksissa:

- siitä, kun annos olisi pitänyt ottaa, on kulunut yli 12 tuntia, kun lääke otetaan kerran vuorokaudessa TAI
- siitä, kun annos olisi pitänyt ottaa, on kulunut yli 6 tuntia, kun lääke otetaan kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.5).

Seuraavan annoksen kohdalla palataan taas tavanomaiseen aikatauluun.

Jos potilas oksentaa annoksen ottamisen jälkeen, seuraava annos otetaan tavanomaiseen aikaan.

Potilaalle on kerrottava, että jos annos jää väliin, väliin jääneen annoksen korvaamiseksi ei pidä ottaa ylimääräisiä annoksia.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C) ja joilla ei ole maksaan kohdistuvaa käänteishyljintää (ks. kohta 4.3). Käyttöä ei suositella kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh B) sairastaville potilaille, joilla ei ole maksaan kohdistuvaa käänteishyljintää (ks. kohta 5.2).

Annoksen muuttamista ei suositella, kun belumosudiilia annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh A) (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min).

Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), eikä dialyysihoitoa saavista potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2). Potilaiden huolellinen seuranta turvallisuuden ja tehon suhteen on tarpeen belumosudiilihoidon aikana.

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Muita annosmuutoksia ei suositella iäkkäille potilaille (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

REZUROCK-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden ja alle 40 kg painavien pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit on nieltävä kokonaisina veden kera suunnilleen samaan aikaan joka päivä aterian kanssa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C) ja joilla ei ole maksaan kohdistuvaa käänteishyljintää (ks. kohta 5.2).

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos potilas on nainen ja voi tulla raskaaksi, ennen belumosudiilihoidon aloittamista on varmistettava, ettei potilas ole raskaana. Lisäksi potilaan on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä

belumosudiilihoidon aikana ja vähintään yhden viikon ajan viimeisen belumosudiiliannoksen ottamisen jälkeen.

Jos raskaus alkaa belumosudiilihoidon aikana, riskit ja hyödyt on arvioitava yksilöllisesti, ja potilaan on saatava perusteellista neuvontaa mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä (ks. kohta 4.6). Potilaalle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä.

Miespotilaat, joiden naispuoliset kumppanit voivat tulla raskaaksi

Jos belumosudiilia saava potilas on mies ja hänellä on naispuolinen kumppani, joka voi tulla raskaaksi, hänelle on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä. Hänelle on myös kerrottava, että naispuolisen kumppanin on vältettävä raskaaksi tulemistä.

Miespotilaiden, joiden naispuolinen kumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä belumosudiilihoidon aikana ja yhden viikon ajan viimeisen belumosudiiliannoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Imetys

Imetys on lopetettava hoidon ajaksi ja vähintään viikoksi viimeisen belumosudiiliannoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Hedelmällisyys

Rotilla ja koirilla tehdyissä eläinkokeissa todettujen kiveslöydösten ja siittiöihin kohdistuvien vaikutusten perusteella belumosudiili saattaa heikentää urosten hedelmällisyyttä (ks. kohta 4.6).

Maksatoksisuus

Belumosudiililla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin kohonneita arvoja maksan toimintakokeissa. Niitä ilmeni yleensä hoidon alkuvaiheessa, minkä jälkeen niiden ilmaantuvuus pieneni (ks. kohta 4.8). Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen hoidon aloittamista, ja maksan toiminta on arvioitava hoidon aikana vähintään kerran kuukaudessa. Jos potilaalla ilmenee vaikeusasteen ≥ 2 toksisia vaikutuksia, annosta on muutettava (ks. kohta 4.2).

CYP3A4:n ja P-gp:n substraatit

Belumosudiili on sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjä. Belumosudiilin samanaikainen anto sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat sekä CYP3A4:n että P-gp:n substraatteja (esim. takrolimuusi tai sirolimuusi), saattaa suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia (ks. kohta 4.5). Siksi saattaa olla tarpeen muuttaa annoksia kyseisten valmisteiden valmistetietojen mukaisesti. On suositeltavaa seurata terapeuttisia lääkepitoisuuksia tarkasti, kunnes saavutetaan vakaa tila.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP3A:n indusorien vaikutus belumosudiiliin

Rifampisiinin (voimakas CYP3A4:n indusori) useiden annosten samanaikainen anto pienensi belumosudiilin C_{max} -arvoa 59 % ja AUC-arvoa 72 %. Voimakkaiden CYP3A4:n indusorien (esim. karbamatsepiinin, fenytoiinin, rifampisiinin [rifampiinin] tai mäkikuisman [*Hypericum perforatum*]) samanaikainen anto belumosudiiliin kanssa saattaa pienentää belumosudiilialtistusta, jolloin hoidon teho saattaa heiketä. Samanaikaista antoa voimakkaiden CYP3A4:n indusorien kanssa ei suositella.

Jos samanaikainen anto on kuitenkin tarpeen, belumosudiiliannostus suurennetaan 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. On suositeltavaa palata annostukseen 200 mg belumosudiilia kerran vuorokaudessa yhden päivän kuluessa voimakkaan CYP3A:n indusorin viimeisestä antokerrasta.

Keskivahvojen CYP3A4:n indusorien, kuten efavirentsin, samanaikaisen annon odotetaan vaikuttavan belumosudiiliin vähemmän kuin voimakkaiden CYP3A4:n indusorien. Keskivahvojen CYP3A4:n indusorien samanaikainen anto belumosudiilin kanssa saattaa pienentää belumosudiilialtistusta. Annoksen muuttamista ei suositella.

Protonipumpun estäjien vaikutus belumosudiiliin

Useiden rabepratsoliannosten samanaikainen anto pienensi belumosudiilin C_{max} -arvoa 87 % ja AUC-arvoa 80 %. Useiden omepratsoliannosten samanaikainen anto pienensi belumosudiilin C_{max} -arvoa 68 % ja AUC-arvoa 47 %. Protonipumpun estäjien samanaikainen anto belumosudiilin kanssa saattaa pienentää belumosudiilialtistusta, jolloin hoidon teho saattaa heikentyä. Tämän vuoksi belumosudiiliannostus on suurennettava 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Muiden mahahapon eritystä vähentävien lääkeaineiden vaikutukset belumosudiiliin

Belumosudiilin samanaikainen anto muiden mahahapon eritystä vähentävien lääkeaineiden kuin protonipumpun estäjien kanssa saattaa pienentää belumosudiilialtistusta. Tällaisia muita mahahapon eritystä vähentäviä lääkeaineita ovat esimerkiksi H₂-salpaajat ja antasidit. Annoksen muuttamista ei suositella. On suositeltavaa ottaa belumosudiili 2 tuntia ennen mahahapon eritystä vähentävän valmisteen ottamista tai 12 tuntia sen jälkeen.

Belumosudiilin vaikutus muihin lääkkeisiin

Belumosudiili on OATP1B1:n ja BCRP:n estäjä. Belumosudiilin (200 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen anto suurensi rosuvastatiinin (OATP1B1:n ja BCRP:n substraatti) AUC-arvon 4,4-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 3,6-kertaiseksi. Ei ole suositeltavaa antaa belumosudiilia samanaikaisesti sellaisten OATP1B1:n ja BCRP:n substraattien kanssa, joiden kohdalla pitoisuuksien muutokset saattavat johtaa vakaviin toksisiin vaikutuksiin. Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, OATP1B1:n ja BCRP:n substraattien annoksia on pienennettävä kyseisten valmisteen valmistetietojen mukaisesti.

Belumosudiili on P-gp:n estäjä. Belumosudiilin (200 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen anto suurensi dabigatranin (P-gp:n substraatti) AUC-arvon 2,1-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 2,4-kertaiseksi. Ei ole suositeltavaa antaa belumosudiilia samanaikaisesti sellaisten P-gp:n substraattien kanssa, joiden kohdalla pitoisuuksien pienet muutokset saattavat johtaa vakaviin toksisiin vaikutuksiin. Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, P-gp:n substraattien annoksia on pienennettävä kyseisten valmisteen valmistetietojen mukaisesti.

Belumosudiili on UGT1A1:n estäjä. Belumosudiilin (200 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen anto raltegraviirin (UGT1A1:n substraatti) kanssa pienensi raltegraviiriglukuronidialtistusta 40 %. Ei ole suositeltavaa antaa belumosudiilia samanaikaisesti sellaisten UGT1A1:n herkkien substraattien kanssa, joiden kohdalla pitoisuuksien pienet muutokset saattavat johtaa vakaviin toksisiin vaikutuksiin. Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, UGT1A1:n substraattien annoksia on pienennettävä kyseisten valmisteen valmistetietojen mukaisesti.

CYP1A2:n, CYP2C19:n ja CYP3A4:n substraattit

In vitro -löydökset ovat osoittaneet, että belumosudiili on CYP1A2:n ja CYP3A4/5:n reversiibeli ja ajasta riippuvainen estäjä ja CYP2C19:n ajasta riippuvainen estäjä.

Näihin CYP-entsyymeihin kohdistuvaa kliinistä estovaikutusta ei voida sulkea pois, kun belumosudiilia käytetään suositellulla annoksella 200 mg kerran vuorokaudessa. Ei ole suositeltavaa antaa belumosudiilia samanaikaisesti näiden entsyymien sellaisten herkkien substraattien kanssa, joiden kohdalla pitoisuuksien pienet muutokset voivat johtaa vakaviin toksisiin vaikutuksiin. Jos

samanaikaista antoa ei voida välttää, substraattien annoksia on pienennettävä kyseisten valmisteiden valmistetietojen mukaisesti.

Takrolimuusi ja sirolimuusi

Belumosudiili on sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjä. Belumosudiilin samanaikainen anto sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat sekä CYP3A4:n että P-gp:n substraatteja (esim. takrolimuusi tai sirolimuusi), saattaa suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia merkittävästi. On suositeltavaa seurata terapeuttisia lääkepitoisuuksia tarkasti, kunnes saavutetaan vakaa tila (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä belumosudiilihoidon aikana ja vähintään yhden viikon ajan viimeisen belumosudiiliannoksen ottamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Miespotilaiden, joiden naispuolinen kumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä belumosudiilihoidon aikana ja yhden viikon ajan viimeisen belumosudiiliannoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Belumosudiilin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). REZUROCK-valmisteen käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). REZUROCK-valmisteen käyttöä ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä erittäin tehokasta ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö belumosudiili ja/tai sen metaboliitit eläimillä maitoon tai ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3) REZUROCK-hoidon aikana ja vähintään yhden viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoa, jonka perusteella voitaisiin määrittää belumosudiilin mahdollisia vaikutuksia naisten ja miesten hedelmällisyyteen.

Tutkimuksissa, joissa arvioitiin toistuvan belumosudiilialtistuksen aiheuttamaa toksisuutta rotilla, havaittiin haittavaikutuksena yleistä toksisuutta. Se ilmeni pienenä painona, joka saattaa heikentää naaraiden hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa todettujen kiveslöydösten ja siittiöihin kohdistuvien vaikutusten perusteella belumosudiili saattaa heikentää urosten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

REZUROCK-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Se saattaa aiheuttaa uupumusta tai huimausta (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla ilmenee tämänkaltaisia oireita, ajamista tai koneiden käyttöä ei suositella.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset olivat uupumus (20,2 %), ripuli (12,8 %), pahoinvointi (11,7 %), päänsärky (10,6 %), oksentelu (8,5 %), aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) suureneminen (7,4 %), alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) suureneminen (5,3 %) ja gamma-glutamylitransferaasiarvon (GGT) suureneminen (4,3 %).

Yleisimpiä vaikeusasteen 3 tai 4 haittavaikutuksia olivat keuhkokuume, hypoksia ja ripuli (jokainen 2,1 %).

Vakavia haittavaikutuksia olivat keuhkokuume (2,1 %) sekä selluliitti, paksusuolen infektio, periorbitaalinen selluliitti, stafylokokkibakteremia, ylähengitystieinfektio, hypoksia, keuhkoembolia, ripuli, pahoinvointi, kielen dysplasia, oksentelu ja monielinvaurio-oireyhtymä (jokainen 1,1 %).

Yleisin hoidon lopettamiseen johtanut haittavaikutus oli pahoinvointi (2,1 %).

Hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia ilmeni 14,9 %:lla potilaista. Niitä olivat pahoinvointi (2,1 %) sekä gastroenteriitti, paksusuolen infektio, periorbitaalinen selluliitti, keuhkokuume, ALAT-arvon suureneminen, veren kreatiiniinikinaasiarvon suureneminen, GGT-arvon suureneminen, prokalsitoniniinien suureneminen, ripuli, oksentelu, uupumus, keuhkoembolia, neutropenia, nivelkipu, perifeerinen neuropatia ja rakkulainen ihottuma (jokainen 1,1 %).

Pitkän aikavälin turvallisuustiedot yli 12 kuukauden ajalta osoittivat, että 13,8 %:lla potilaista ryhmässä, jossa annettiin 200 mg:n annoksia kerran vuorokaudessa, ilmeni ainakin yksi hoitoon liittyvä haittavaikutus. Yleisimmän havaittujen hoitoon liittyneiden haittavaikutuksia olivat ripuli (4,3 %), ylähengitystieinfektiot (2,1 %), pahoinvointi (2,1 %) ja painonlasku (2,1 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 on esitetty esiintymistiheydet haittavaikutuksille, joita ilmoitettiin 94 potilaalla kaikissa avoimissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin belumosudiilia annostuksella 200 mg kerran vuorokaudessa. Hoidon mediaanikesto oli 9,18 kuukautta (vaihteluväli 0,46–83,75 kuukautta).

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Haittavaikutukset

Haittavaikutukset	Kaikki vaikeusasteet, esiintymistiheys	Kaikki asteet (%)	Asteet 3–4 (%)
Infektiot			
Ylähengitystieinfektio	Yleinen	4 (4,3)	0
Keuhkokuume	Yleinen	2 (2,1)	2 (2,1)
Selluliitti	Yleinen	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastroenteriitti	Yleinen	1 (1,1)	0
Paksusuolen infektio	Yleinen	1 (1,1)	0

Nasofaryngiitti	Yleinen	1 (1,1)	0
Periorbitaalinen selluliitti	Yleinen	1 (1,1)	0
Sinuiitti	Yleinen	1 (1,1)	1 (1,1)
Stafylokokkibakteremia	Yleinen	1 (1,1)	0
Veri ja imukudos			
Anemia	Yleinen	3 (3,2)	0
Neutropenia	Yleinen	1 (1,1)	0
Umpieritys			
Hypotyreoosi	Yleinen	2 (2,1)	0
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Heikentynyt ruokahalu	Yleinen	6 (6,4)	1 (1,1)
Hyperglykemia	Yleinen	4 (4,3)	0
Hypofosfatemia	Yleinen	2 (2,1)	0
Hyperlipidemia	Yleinen	2 (2,1)	0
Hermosto			
Päänsärky	Hyvin yleinen	10 (10,6)	0
Perifeerinen neuropatia	Yleinen	4 (4,3)	0
Huimaus	Yleinen	2 (2,1)	0
Parestesia	Yleinen	2 (2,1)	0
Migreeni	Yleinen	1 (1,1)	0
Verisuonisto			
Hypertensio	Yleinen	2 (2,1)	1 (1,1)
Hypotensio	Yleinen	1 (1,1)	1 (1,1)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Hengenahdistus	Yleinen	6 (6,4)	1 (1,1)
Yskä	Yleinen	2 (2,1)	0
Hypoksia	Yleinen	2 (2,1)	2 (2,1)
Keuhkoembolia	Yleinen	2 (2,1)	1 (1,1)
Ruoansulatuselimistö			
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	11 (11,7)	1 (1,1)
Ripuli	Hyvin yleinen	12 (12,8)	2 (2,1)
Oksentelu	Yleinen	8 (8,5)	1 (1,1)
Ummetus	Yleinen	5 (5,3)	1 (1,1)
Vatsakipu	Yleinen	2 (2,1)	0
Vatsan turvotus	Yleinen	2 (2,1)	0
Vatsavaivat	Yleinen	2 (2,1)	0
Kielen dysplasia	Yleinen	1 (1,1)	0
Iho ja ihonalainen kudosis			
Kutina	Yleinen	1 (1,1)	0
Ihottuma	Yleinen	1 (1,1)	0
Rakkulainen ihottuma	Yleinen	1 (1,1)	0
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Selkäkipu	Yleinen	3 (3,2)	0
Lihaskouristukset	Yleinen	2 (2,1)	0
Nivelkipu	Yleinen	2 (2,1)	0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			

Uupumus	Hyvin yleinen	19 (20,2)	1 (1,1)
Perifeerinen turvotus	Yleinen	3 (3,2)	0
Kuume	Yleinen	2 (2,1)	0
Huonovointisuus	Yleinen	1 (1,1)	0
Paikallinen turvotus	Yleinen	1 (1,1)	0
Monielinvaurio-oireyhtymä	Yleinen	1 (1,1)	1 (1,1)
Turvotus	Yleinen	1 (1,1)	0
Tutkimukset			
Kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo	Yleinen	7 (7,4)	1 (1,1)
Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo	Yleinen	5 (5,3)	1 (1,1)
Kohonnut gammaglutamyylitransferaasiarvo	Yleinen	4 (4,3)	1 (1,1)
Painonlasku	Yleinen	3 (3,2)	0
Kohonnut veren alkalisen fosfaatin arvo	Yleinen	3 (3,2)	0
Suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus	Yleinen	3 (3,2)	1 (1,1)
Pienentynyt verihiutalemäärä	Yleinen	2 (2,1)	0
Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	Yleinen	2 (2,1)	0
Pienentynyt lymfosyyttimäärä	Yleinen	2 (2,1)	0
Pienentynyt valkosolun määrä	Yleinen	2 (2,1)	1 (1,1)
Suurentunut konjugoituneen bilirubiinin määrä	Yleinen	1 (1,1)	0
Prokalsitoniiniarvon suureneminen	Yleinen	1 (1,1)	0

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maksaentsyymiarvojen suureneminen

ALAT-, ASAT- ja GGT-arvot suurensivat ensimmäisen belumosudiilihoitokuukauden aikana, minkä jälkeen näiden haittavaikutusten ilmaantuvuudet pienensivät. Maksaentsyymiarvojen suurenemisen vuoksi suositeltavat annosmuutokset, ks. kohta 4.2. Maksaentsyymiarvojen seuranta koskevat suositukset, ks. kohta 4.4.

Hematologiset reaktiot

Anemiaa (kaikkia vaikeusasteita) ilmeni 12,5 %:lla potilaista, ja vaikeusasteen ≥ 3 anemiaa ilmeni 4,2 %:lla potilaista. Yhdistetyssä analyysissä ei havaittu johdonmukaisia eroja ajassa anemian ensimmäiseen puhkeamiseen eri annosryhmien välillä. Anemian ilmaantuvuus oli suurimmillaan 3 kuukauden ja < 6 kuukauden välillä. Päivänä 253 eli noin 8 kuukauden kuluttua belumosudiilihoidon aloittamisen jälkeen ilmeni yksittäinen vaikea neutropeniatapaus. Ks. kohdasta 4.2 muutokset haittavaikutusten ilmetessä.

Munuaisten vajaatoiminta

Haittavaikutusten esiintymistiheyksissä ei havaittu eroja lievää tai keskivaikeaa kroonista käänteishyljintää sairastavilla potilailla, kun esiintymistiheyksiä arvioitiin potilailla, joilla oli normaali munuaisten toiminta tai lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla oli vaikea krooninen käänteishyljintä, haittavaikutusten esiintymistiheys oli suurempi potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, kuin potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta tai normaali munuaisten toiminta.

Pediatriset potilaat

Käytöstä nuorille on vain vähän kokemusta. Yhteensä kolme nuorta potilasta (2 potilasta ryhmässä, jossa annos oli 200 mg kerran vuorokaudessa, ja 1 potilas ryhmässä, jossa annos oli 200 mg kahdesti vuorokaudessa) sai belumosudiilia tutkimuksessa KD025-213. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen ja erityislupaa edellyttävässä käytössä 112 nuorta on saanut belumosudiilia, ja heistä on ilmoitettu

turvallisuutta koskevia tietoja. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (4,6 %) ja päänsärky (2,8 %). Belumosudiilin turvallisuusprofiili kroonista käänteishyljintää sairastavilla pediatriisilla potilailla (vähintään 12-vuotiailla) vastasi aikuisten potilaiden tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia tyypiltään, luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Belumosudiilin yliannostukseen ei tunneta vastalääkettä. Terveille vapaaehtoisille on annettu enimmillään 1 000 mg:n kerta-annoksia, ja siedettävyyden on ollut hyväksyttävällä tasolla. Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta, ja kaikkiin asianmukaisiin tukitoimiin on ryhdyttävä välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA48

Vaikutusmekanismi

Belumosudiili on selektiivinen ROCK2-proteiinikinaasin (Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase-2) estäjä, joka välittää viestintää immuunisolujen toiminnassa ja fibroottisissa reiteissä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

Kun belumosudiiliä annettiin noin 2,2-kertainen hyväksytystä suositellusta annoksesta aiheutuvaan enimmäisaltistukseen nähden, QT-aika ei pitene kliinisesti merkittävästi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimus KD025-213

KD025-213-tutkimus oli vaiheen 2 avoin monikeskustutkimus, jossa arvioitiin belumosudiilia kroonista käänteishyljintää sairastavien potilaiden hoidossa. Lähtöryhmien mukaisessa (intent-to-treat, ITT) aikuispopulaatiossa oli 156 potilasta. Tutkimukseen osallistumaan soveltuivat vähintään 12-vuotiaat potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet 2–5 linjan systeemistä hoitoa ja tarvitsivat lisähoitoa. Tutkimukseen soveltuvat potilaat saivat kortikosteroideja vakaalla annoksella kahden viikon ajan ennen tutkimukseen osallistumista. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan belumosudiilia suun kautta annoksella 200 mg kerran vuorokaudessa tai 200 mg kahdesti vuorokaudessa. Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta seuraavissa tapauksissa: verihiutalemäärä $< 50 \times 10^9/l$; neutrofiilien absoluuttinen määrä $< 1,5 \times 10^9/l$; ASAT tai ALAT $> 3 \times$ viitealueen yläraja (ULN); kokonaisbilirubiini $> 1,5 \times$ ULN; QTc(F) > 480 ms; eGFR < 30 ml/min/1,73 m² tai FEV₁ ≤ 39 %.

Belumosudiili lisättiin kroonisen käänteishyljinnän tavanomaisten hoitojen jatkuvan käytön rinnalle, jos niitä käytettiin vakaalla annoksella/antoaikataululla tutkimukseenottovaiheessa. Tavanomaisia hoitoja olivat esimerkiksi kortikosteroidit, kalsineuriinin estäjät (siklosporiini tai takrolimuusi) sirolimuusi, kehonulkoisen fotofereesi ja/tai paikallishoidot tai inhalaationa annettavat hoidot

hoitoyksikön ohjeiden mukaisesti. Kortikosteroidiannosten tilapäinen suurentaminen (enintään annostukseksi, joka vastaa prednisoniannostusta 1 mg/kg/vrk) enintään 6 viikon ajaksi oli sallittua kroonisen käänteishyljinnän pahenemisvaiheessa. Suuremman kortikosteroidiannoksen käyttöä yli 6 viikon ajan tai yli kahta kroonisen käänteishyljinnän pahenemisvaihetta ensimmäisten 6 belumosudiilihoitokuukauden aikana pidettiin hoidon epäonnistumisena, kuten myös kroonisen käänteishyljinnän uuden systeemisen hoidon aloittamista.

Tutkimushaaraan, jossa annostus oli 200 mg kerran vuorokaudessa, otettujen aikuisten potilaiden (N = 78) mediaani-ikä oli 53 vuotta (vaihteluväli 21–77 vuotta). 63 % oli miehiä ja 85 % valkoihoisia. Suurimmalla osalla (73 %) potilaista oli vaikea krooninen käänteishyljintä, ja 81 %:lla potilaista tauti oli ollut refraktorinen viimeiselle systeemiselle hoidolle ennen tutkimukseen ottamista.

Lähtötilanteessa käänteishyljintä kohdistui ihoon (82 %), niveliin/sidekudoskalvoihin (77 %), silmiin (73 %), keuhkoihin (35 %), suuhun (53 %), ruokatorveen (30 %), ylempään maha-suolikanavaan (18 %), alempaan maha-suolikanavaan (9 %) ja maksaan (13 %). 51 %:lla potilaista käänteishyljintä kohdistui vähintään neljään elimeen. KD025-213-tutkimuksessa hoitosyklin 1 päivänä 1 yleisimminkin käytettyjä systeemisiä samanaikaisia hoitoja olivat kortikosteroidit, kalsineuriinin estäjät (takrolimuusi tai siklosporiini), sirolimuusi, mykofenolaattimofetiili ja kehonulkoiset fotofereesi. Kroonisen käänteishyljinnän systeemiseen hoitoon käytettyjen aiempien hoitolinjojen määrän mediaani oli 3,0. Tutkimukseen (hoitohaaraan, jossa annostus oli 200 mg kerran vuorokaudessa) otettiin myös 2 nuorta potilasta, iältään 12 ja 13 vuotta.

Ensisijainen tehoa koskeva päätetapahtuma oli kokonaisvasteisuus (ORR). Se määriteltiin niiden tutkittavien osuudeksi, jotka saavuttivat jossakin lähtötilanteen jälkeen tehdyssä vasteiden arvioinnissa joko täydellisen vasteen (CR [kaikkien taudin ilmentymien häviäminen kussakin elimessä tai kullakin alueella]) tai osittaisen vasteen (PR [tilanteen paraneminen vähintään yhdessä elimessä tai yhdellä alueella ilman, että missään muussa elimessä tai millään muulla alueella tapahtui etenemistä])

National Institute of Health -organisaation vuoden 2014 Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD -ohjeiden mukaisesti. Toissijaisia päätetapahtumia olivat vasteen kesto ja aika vasteen saavuttamiseen. Vasteita, myös täydellisiä vasteita, saavutettiin kaikkien niiden elinten osalta, joihin käänteishyljintä kohdistui (iho, silmät, suu, ruokatorvi, ylempi maha-suolikanava, alempi maha-suolikanava, maksa, keuhkot ja nivelet/sidekudoskalvot). Kokonaisvasteisuus ja keskeisten toissijaisten päätetapahtumien tulokset on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Paras kokonaisvasteisuus ja muut tehoa koskevat tulokset, lähtöryhmien mukainen (ITT) aikuispopulaatio

Muuttuja	Belumosudiili 200 mg kerran vuorokaudessa (n = 78)
Kokonaisvasteisuus (%)	73,1
Kokonaisvasteisuuden 95 %:n luottamusväli (%)	61,8, 82,5
Täydellinen vaste (%)	5,1
Osittainen vaste (%)	67,9
Kokonaisvasteisuus 6 kuukauden kohdalla (%)	43,6
6 kuukauden kohdalla todetun kokonaisvasteisuuden 95 %:n luottamusväli (%)	32,4, 55,3
#Kaplan–Meier, (primaarisen) vasteen kesto, mediaani, viikkoa (95 %:n luottamusväli)	23,9 (11,43, 50,43)
Aika vasteen saavuttamiseen, mediaani, viikkoa (vaihteluväli)	4,43 (3,7, 80,1)

Lyhenteet: ITT = intent-to-treat

Huom.: Tiedonkeruun katkaisupiste: 2.9.2022

Huom.: Kokonaisvasteisuuden kaksitahoinen tarkka luottamusväli laskettiin Clopper–Pearsonin menetelmällä.

Huom.: Vasteen kesto ja aikaa vasteen saavuttamiseen laskettaessa käytettiin vasteen saaneiden populaatiota. Prosenttiosuudet on laskettu lähtöryhmien mukaisesta populaatiosta.

(Primaarisen) vasteen kesto määritellään ajaksi vasteen ensimmäisestä saavuttamisesta parhaan vasteen heikkenemiseen (esim. täydellisestä vasteesta osittaiseksi vasteeksi tai osittaisesta vasteesta vasteen menetykseen), uuden systeemisen hoidon aloittamiseen tai kuolemaan.

Kokonaisvasteisuus määriteltiin niiden tutkittavien osuudeksi, jotka saavuttivat täydellisen vasteen (CR) tai osittaisen vasteen (PR) milloin tahansa eivätkä aloittaneet uutta systeemistä hoitoa krooniseen käänteishyljintään. Tutkijat arvioivat vasteet National Institute of Health -organisaation vuoden 2014 Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD -ohjeiden mukaisesti.

Pediatriset potilaat

Kliinisissä interventiotutkimuksissa yhteensä 3 nuorta potilasta sai belumosudiilia annostuksella 200 mg kerran vuorokaudessa. Näillä potilailla havaittiin vaste belumosudiilille. Belumosudiilin turvallisuutta ja tehoa 12–18 vuoden ikäisillä nuorilla tukee KD025-213-tutkimuksesta saatu näyttö.

KD025-213-tutkimuksessa kaksi nuorta potilasta sai belumosudiilia annostuksella 200 mg kerran vuorokaudessa. Toinen heistä saavutti osittaisen vasteen. Vasteen saavuttaneella potilaalla aika vasteen saavuttamiseen oli 53 päivää ja vasteen kesto oli 820 päivää.

Farmakokineettisellä mallilla tehtyjen ennusteiden perusteella tehon ja turvallisuuden odotetaan olevan samanlaiset nuorilla ja aikuisilla potilailla.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset belumosudiilin käytöstä kroonisen käänteishyljinnän hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kaikissa tutkimuksissa belumosudiilin t_{\max} -ajan mediaani oli noin 3 tuntia. Kun tutkittavat saivat belumosudiilia suun kautta 200 mg:n kerta-annoksen, keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus (variaatiokerroin, CV%) oli 64 % (17 %).

Ruoan vaikutus

Kun terveille tutkittaville annettiin 200 mg:n kerta-annos belumosudiilia runsasrasvaisen ja runsaskalorisen aterian yhteydessä (800 – 1 000 kilokaloria, aterian kokonaiskalorimäärästä noin 50 % rasvasta), belumosudiilin C_{\max} suureni 2,25-kertaiseksi ja AUC-arvo 2-kertaiseksi verrattuna tilanteeseen sen jälkeen, kun valmistetta oli annettu paastonneille tutkittaville. Mediaani- t_{\max} lyheni 0,5 tuntia.

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella vakaan tilan AUC-arvon keskiarvo (variaatiokerroin, CV%) kroonista käänteishyljintää sairastavilla potilailla, joille annettiin valmistetta 200 mg kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä, oli 18 800 (33 %) h•ng/ml; vakaan tilan C_{\max} -keskiarvo oli 2 230 (31 %) ng/ml. Kun valmistetta annettiin kerran vuorokaudessa, belumosudiilin vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin kumuloitumissuhteella 1,2.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella farmakokinetiikkaa kuvattiin kaksitilamallilla, jolloin keskimääräinen jakautumisen puoliintumisaika oli 1,57 tuntia (78 %). Belumosudiilin sentraalisen tilan näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo (variaatiokerroin, CV%) oli 35,8 l (93 %). *In vitro* -preparaateissa lääkeaine sitoutui ihmisen seerumin albumiiniin 99,9-prosenttisesti ja ihmisen happamaan α 1-glykoproteiiniin 98,6-prosenttisesti.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimusten perusteella CYP3A4 oli tärkein belumosudiilin metaboliasta vastaava CYP-isoformi, vaikkakin myös CYP2C8, CYP2D6 ja UGT1A9 osallistuivat metaboliaan vähäisemmässä määrin.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen tulokset kroonista käänteishyljintää sairastavilla potilailla osoittivat, että belumosudiilin eliminaation puoliintumisaajan keskiarvo (variaatiokerroin, CV%) oli 32,9 tuntia (15 %). Belumosudiilin näennäisen puhdistuman keskiarvo (CV%) potilailla oli 12,5 l/h (38 %).

Ihmisillä tehdyn massatasapainotutkimuksen tulosten perusteella lääkeaine erittyy pääasiassa (85 % annoksesta) ulosteeseen. Ulostesta todetusta lääkeaineesta 30 % oli kanta-ainetta, belumosudiilia. Alle 5 % annoksesta todettiin virtsasta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Belumosudiilialtistus (C_{max} - ja AUC-arvot) vaikuttaa olevan terveillä tutkittavilla hieman suurempi kuin suhteessa annokseen annosalueella 20–500 mg kerran vuorokaudessa, mutta pienempi kuin suhteessa annokseen yli 500 mg:n annoksilla. Kroonista käänteishyljintää sairastavilla tutkittavilla altistuksen suureneminen 200–400 mg:n annosalueella on suunnilleen suorassa suhteessa annokseen.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella belumosudiilin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja iän (20–77 vuotta), etnisen taustan, sukupuolen tai painon (38,6–143 kg) suhteen.

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella belumosudiilin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

Maksan vajaatoiminta

Taulukossa 4 on esitetty, miten belumosudiilialtistukset erosivat belumosudiilin 200 mg:n kerta-annoksen antamisen jälkeen tutkittavilla, joilla oli maksan vajaatoiminta (eri vaikeusasteita Child–Pugh-luokituksen mukaan arvioituna) ja joilla ei ollut maksaan kohdistuvaa käänteishyljintää, verrattuna tutkittaviin, joilla oli normaali maksan toiminta.

Taulukko 4: Maksan vajaatoiminnan (eri vaikeusasteita) vaikutus belumosudiilialtistukseen

Maksan vajaatoiminnan luokka	Belumosudiilialtistuksen muutokset maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla verrattuna tutkittaviin, joilla oli normaali maksan toiminta			
	Kokonaispitoisuudet (vapaa + sitoutunut)		Vapaat pitoisuudet	
	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC

Lievä (Child–Pugh A)	1,2-kertainen suureneminen	1,4-kertainen suureneminen	14 %:n pieneneminen	19 %:n pieneneminen
Kohtalainen (Child–Pugh B)	6 %:n pieneneminen	1,5-kertainen suureneminen	12 %:n pieneneminen	1,4-kertainen suureneminen
Vaikea (Child–Pugh C)	1,3-kertainen suureneminen	4,2-kertainen suureneminen	5,4-kertainen suureneminen	16-kertainen suureneminen

Pediatriset potilaat

Kolmella nuorella potilaalla, joista oli saatavilla niukasti farmakokineettistä tietoa, ei havaittu farmakokineettisiin eroihin viittaavia merkkejä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin toksisuutta plasman keskimääräisillä belumosudiilipitoisuuksilla, jotka olivat pienempiä tai samansuuruisia kuin ihmisillä odotettavissa olevaa altistusta vastaavat pitoisuudet. Lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaittiin toksisuutta altistuksella, joka oli pienempi kuin ihmisillä odotettavissa oleva altistus.

Näyttöä farmakologiseen turvallisuuteen tai genotoksisuuteen liittyvästä erityisestä vaarasta ihmisille ei todettu *in vitro*- eikä *in vivo* -tutkimuksissa.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin toistuvaa altistusta suun kautta annetuilla annoksilla, toisella tai molemmilla lajeilla havaittuja haittavaikutuksia olivat toksiset vaikutukset, jotka kohdistuivat maha-suolikanavaan (oksentelu, löysä uloste ja/tai poikkeava musta suolen sisältö, syljenerityksen lisääntyminen), maksaan (maksaentsyymiarvojen suureneminen, hypertrofia / elinten painon nousu ja kolestaasi/inflammaatio), munuaisiin (veren ureatyyppiä suureneminen, tubulusten muutokset, pigmentaatio, intrasellulaariset proteiinipisarot epiteelissä), verenkiertoon ja imukudossjärjestelmään (regeneratiivinen anemia, pernan ja kateenkorvan lymfosyyttivaje) sekä lisääntymisjärjestelmään.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Urosrotilla ja -koirilla havaittuihin toksisiin vaikutuksiin kuului lisäkivesten ja kivesten painon pieneneminen, johon liittyi poikkeavia siittiölöydöksiä, kuten multifokaalista molemminpuolista siittiöiden degeneraatiota lisäkiveksissä ja kiveksissä, monitumaisia spermatoideja kiveksissä sekä siittiöiden liikkuvuuden ja määrän vähenemistä. Toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa muutokset olivat koirilla korjautuvia mutta rotilla eivät täysin korjautuvia.

Naarasrotilla todettiin kohdun painon pienenemistä, joka oli yhteydessä kohdun/kohdunkaulan hypoplasiaan, sekä follikkeleiden kehityksen hidastumista munasarjoissa, mikä liittyi eläimen painonlaskuna havaittuun haittavaikutukseen. Nämä muutokset olivat korjautuvia.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Naarasrotilla (jotka saivat belumosudiilia tai jotka eivät saaneet mitään valmisteita mutta parittelivat belumosudiilia saaneiden urosten kanssa) havaittuja haittavaikutuksia olivat ennen kiinnittymistä ja kiinnittymisen jälkeen tapahtuneiden alkionmenetysten määrän suureneminen, elinkykyisten alkioiden määrän pieneneminen ja sikiöiden epämuodostumat, kuten peräaukon ja hännän puuttuminen, omfalosee ja kupolin muotoinen pää.

Kaneilla havaittiin emoon kohdistuvaa toksisuutta ja alkion ja sikiön kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia (mukaan lukien keskenmeno, kiinnittymisen jälkeen tapahtuneiden alkionmenetysten määrän suureneminen, elävien sikiöiden prosenttiosuuden pieneneminen, sikiöiden painon pieneneminen ja luustoon liittyvät /ulkoiset epämuodostumat).

Karsinogeenisuus

Siirtogeenisillä hiirillä ei ilmoitettu karsinogeenisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Selluloosa, mikrokiteinen
Hypromelloosi
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)
Talkki (E553b)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropeenisoljain ja silikageelikuivausainetta.

Pakkauskoko: 28 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly

Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2015/001

EU/1/26/2015/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 201/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
<p>Jotta voidaan varmistaa Rezurock-valmisteen teho ja turvallisuus aikuisilla ja pediatriassa (vähintään 12-vuotiailla ja vähintään 40 kg painavilla) kroonista käänteishyljintää (cGVHD) sairastavilla potilailla, kun muista kroonisen käänteishyljinnän hoitoon hyväksytyistä lääkevalmisteista saatu kliininen hyöty on ollut vähäinen tai tällaiset valmisteet eivät sovellu potilaalle, myyntiluvan haltijan on toimitettava EFC22965-tutkimuksen lopulliset tulokset. EFC22965-tutkimus on vaiheen III satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, jossa verrataan belumosudiilia parhaaseen saatavilla olevaan hoitoon tutkimussuunnitelman mukaisesti.</p>	<p>Vuoden 2029 neljäs neljännes</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REZUROCK 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
belumosudiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää belumosudiilimesylaattia määrän, joka vastaa 200 mg:aa belumosudiilia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kalvopäällysteiset tabletit

28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Rezurock 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REZUROCK 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
belumosudiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää belumosudiilimesylaattia määrän, joka vastaa 200 mg:aa belumosudiilia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kalvopäällysteiset tabletit

28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2015/001 28 tablettia

EU/1/26/2015/002 30 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Rezurock 200 mg kalvopäällysteiset tabletit belumosudiili

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rezurock on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rezurock-valmistetta
3. Miten Rezurock-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rezurock-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rezurock on ja mihin sitä käytetään

Rezurock sisältää vaikuttavana aineena belumosudiilia, joka kuuluu immuunisalpaajiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

Rezurock-valmistetta käytetään kroonisen käännteishyljinnän hoitoon aikuisilla ja nuorilla (vähintään 12-vuotiailla ja vähintään 40 kg painavilla) potilailla, kun muista hoitovaihtoehdoista saatu kliininen hyöty on ollut vähäinen tai ne eivät sovellu potilaalle tai muita hoitovaihtoehtoja ei ole jäljellä.

Kroonista käännteishyljintää voi ilmetä viikkojen tai kuukausien kuluttua luuytimen tai kantasolujen (verta muodostavien solujen) siirrosta. Krooninen käännteishyljintä tarkoittaa, että luovuttajalta siirretyt solut hyökkäävät siirteen saajan elimistöä vastaan. Tämä aiheuttaa tulehdusta ja vaurioita moniin elimiin, kuten ihoon, maksaan tai ruoansulatuselimistöön.

Rezurock-valmisteen vaikuttava aine belumosudiili toimii estämällä immuunijärjestelmän (elimistön luonnollisten puolustusmekanismien) toimintaan osallistuvaa ROCK2-entsyymiä (proteiinia). Tämä vähentää tulehduksia ja uusien elinvaurioiden syntymistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rezurock-valmistetta

Älä ota Rezurock-valmistetta

- jos olet allerginen belumosudiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana tai imetät
- jos sinulla on vaikeita maksavaivoja ilman maksaan kohdistuvaa käännteishyljintää.

Jos olet epävarma, koskevatko edellä mainitut seikat sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rezurock-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rezurock-valmistetta

- jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta, sillä Rezurock voi vahingoittaa syntymätöntä lasta (ks. kohta ”Raskaus, imetys, hedelmällisyys ja ehkäisy”)
- jos imetät tai suunnittelet imettämistä, sillä Rezurock saattaa mahdollisesti aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imettävälle lapselle (ks. kohta ”Raskaus, imetys, hedelmällisyys ja ehkäisy”)
- jos sinulla on maksavaivoja. Ennen Rezurock-hoitoa ja sen aikana on otettava verikokeita, joiden avulla seurataan maksan toimintaa.
- jos käytät muita lääkkeitä (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Rezurock”).

Lapset

Rezurock-valmistetta ei pidä antaa alle 12-vuotiaille eikä alle 40 kg painaville lapsille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Rezurock

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Rezurock saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia, ja muut lääkkeet saattavat muuttaa Rezurock-valmisteen vaikutuksia.

Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä lääkärin saattaa olla tarpeen muuttaa näiden lääkkeiden annosta tai Rezurock-valmisteen annosta.

Seuraavat lääkkeet saattavat heikentää Rezurock-valmisteen tehoa, sillä ne pienentävät Rezurock-valmisteen määrää veressä:

- rifampisiini (käytetään tuberkuloosin hoitoon)
- protonipumpun estäjät, kuten omepratsoli tai rabepratsoli (käytetään hapon tuotannon vähentämiseen mahalaukussa)
- muut mahahapon erityistä vähentävät aineet (käytetään hapon tuotannon vähentämiseen mahalaukussa).

Rezurock saattaa suurentaa seuraaviin lääkkeisiin liittyvien haittavaikutusten riskiä, sillä Rezurock suurentaa näiden lääkkeiden määriä veressä:

- statiinit, kuten rosuvastatiini (käytetään alentamaan kolesterolia)
- dabigataraani (käytetään estämään veritulppien muodostumista elimistössä)
- raltegraviiri (HIV:n hoitoon)
- sirolimuusi tai takrolimuusi (käytetään käännteishyljinnän ehkäisyyn).

Jos olet epävarma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Rezurock-valmistetta.

Rezurock-valmisteen käytön aikana ei pidä aloittaa uuden lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Tämä koskee reseptilääkkeitä, ilman reseptiä saatavia lääkkeitä (itsehoitolääkkeitä) sekä rohdosvalmisteita tai vaihtoehtoisia hoitoja.

Pidä luetteloa kaikista lääkkeistä, joita käytät. Voit näyttää sen lääkärille ja apteekkihenkilökunnalle, kun saat uuden lääkkeen.

Rezurock ruoan kanssa

Rezurock pitää ottaa ruoan kanssa. Ks. kohta 3.

Raskaus, imetys, hedelmällisyys ja ehkäisy

Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi, epäilet olevasi raskaana tai imetät. Jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Älä käytä Rezurock-valmistetta raskauden aikana, sillä Rezurock voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Ennen hoidon aloittamista lääkäri tutkii, oletko raskaana. Jos tulet raskaaksi Rezurock-hoidon aikana, kerro asiasta välittömästi lääkärille.

Raskauden ehkäisy

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, lääkäri tutkii ennen Rezurock-hoidon aloittamista, oletko raskaana. Tämä on tarpeen, koska Rezurock saattaa vaikuttaa haitallisesti syntymättömään lapseen. Sinun on käytettävä luotettavaa ja erittäin tehokasta ehkäisyä Rezurock-hoidon ajan ja vähintään yhden viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

Jos olet mies ja kumppanisi voi tulla raskaaksi, kumppanisi on vältettävä raskaaksi tulemistä Rezurock-hoitosi aikana. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Rezurock-hoidon ajan ja vähintään yhden viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

Keskustele lääkärin kanssa sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä Rezurock-hoidon aikana.

Imetys

Rezurock-hoidon aikana ei saa imettää, ja viimeisen annoksen saamisen jälkeen on myös oltava imettämättä vähintään yhden viikon ajan. Rezurock saattaa olla haitallista imetettävälle lapselle.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehtyjen tutkimusten perusteella Rezurock saattaa aiheuttaa ohimenevää hedelmättömyyttä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinulla ilmenee väsymystä tai huimausta Rezurock-valmisteen ottamisen jälkeen, älä aja autoa äläkä käytä koneita.

Rezurock sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Rezurock-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suosittelun annos aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 40 kg painaville) on yksi tabletti (joka sisältää 200 mg belumosudiilia) kerran vuorokaudessa suun kautta aina samaan aikaan joka päivä.

Niele tabletti kokonaisena vesilasillisen kanssa aterian yhteydessä.

Lääkäri saattaa suurentaa Rezurock-annostasi, jos käytät myös tiettyjä muita lääkkeitä, jotka voivat muuttaa belumosudiilin vaikutuksia.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Rezurock-valmisteen käytön joksikin aikaa tai pysyvästi sen mukaan, miten hyvin siedät hoitoa.

Hoidon kesto

Jatka hoitoa, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan sen.

Jos otat enemmän Rezurock-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat liikaa Rezurock-valmistetta, ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene lähimpään sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohtat ottaa Rezurock-valmistetta

Jos Rezurock-annos jää ottamatta, ota puuttuva annos mahdollisimman pian samana päivänä vain siinä tapauksessa, että

- otat Rezurock-valmistetta kerran vuorokaudessa ja on kulunut alle 12 tuntia siitä, kun annos olisi pitänyt ottaa
- otat Rezurock-valmistetta kahdesti vuorokaudessa ja on kulunut alle 6 tuntia siitä, kun annos olisi pitänyt ottaa.

Kun olet ottanut väliin jääneen annoksen, ota seuraava Rezurock-annos tavanomaiseen aikaan.

Jos Rezurock-annos jää ottamatta, älä ota puuttuvaa annosta, jos

- otat Rezurock-valmistetta kerran vuorokaudessa ja on kulunut yli 12 tuntia siitä, kun annos olisi pitänyt ottaa
- otat Rezurock-valmistetta kahdesti vuorokaudessa ja on kulunut yli 6 tuntia siitä, kun annos olisi pitänyt ottaa.

Jätä näissä tapauksissa väliin jäänyt annos ottamatta ja ota seuraava Rezurock-annos tavanomaiseen aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos oksennat Rezurock-valmisteen ottamisen jälkeen

Jos oksennat Rezurock-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava Rezurock-annos tavanomaiseen aikaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkin haittavaikutukset saattavat olla vakavia.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista yleisistä vakavista haittavaikutuksista (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- yskä, rintakipu, hengenahdistus, kuume. Nämä voivat olla keuhkokuumeen oireita.
- hengitysvaikeudet tai ajattelun vaikeus. Nämä voivat olla hapenpuutteen (hypoksian) oireita.
- ihon syvän kudoksen tulehdus. Tämä voi olla selluliitin oire.
- vatsakipu, ripuli, kuume. Nämä voivat olla paksusuolen infektion oireita.
- tulehdus silmäluomissa ja niitä ympäröivällä iholla. Tämä voi olla periorbitaalisen selluliitin oire.
- kuume, vilunväristykset ja matala verenpaine. Nämä voivat olla stafylokokkibakteremian (infektio verenkierrossa) oireita.
- nuhakuume, nenän tai nielun infektiot (ylähengitystieinfektiot)
- hengenahdistuksen tunne ja rintakipu. Nämä voivat olla keuhkoembolian (tulppa keuhkoverisuonessa) oireita.
- ripuli
- pahoinvointi
- kielessä olevat haavaumat, jotka eivät parane, voivat olla merkki poikkeavista soluista (jotka saattavat muuttua syöpäsoluiksi). Ne voivat olla kielen dysplasian oire.
- oksentelu

- voimakas heikotus, oksentelu, kuume, vilunväristykset, sekavuus, nopea sydämensyke. Nämä voivat olla oireita siitä, että kaksi tai useampia elimistön toimintaa ylläpitävistä elinjärjestelmistä ei toimi kunnolla (monoelinvaurio-oireyhtymä).

Muut haittavaikutukset

Muita mahdollisia haittavaikutuksia on lueteltu alla. Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea, kerro siitä lääkärille.

Hyvin yleiset (saattavat ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä)

- päänsärky
- äärimmäinen väsymys.

Yleiset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- pieni punasolujen määrä veressä (anemia)
- kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi)
- heikentynyt ruokahalu
- korkea verensokeri
- pieni fosfaattipitoisuus veressä
- suuri rasvapitoisuus veressä
- hermovauriot käsivarsissa ja jaloissa (perifeerinen neuropatia)
- huimaus
- tunnottomuuden, pistelyn ja kihelmöinnin kaltaiset tuntemukset
- korkea verenpaine
- äkillinen hengenahdistus tai hengitysvaikeudet
- yskä
- ummetus
- vatsakipu
- vatsan turvotus
- vatsavaivat
- selkäkipu
- lihaskouristukset
- nivelkipu
- turvotus etenkin nilkoissa ja jalkaterissä (perifeerinen turvotus)
- kuume
- epänormaalit maksan toimintakokeiden tulokset
- painonlasku
- kreatiiniikinaasin, lihasvaurioiden yhteydessä vereen vapautuvan entsyymin (proteiinin), määrän suureneminen
- verihiutaleiden, veren hyytymistä edistävien veren aineosien, määrän pieneneminen
- kreatiniiniarvon suureneminen, joka on munuaisvaivojen pahenemiseen viittaava merkki
- lymfosyyttien, tietyntyyppisten valkosolujen, pieni määrä veressä
- pieni valkosolujen määrä veressä
- vatsakipu, ripuli ja kuume. Nämä voivat olla gastroenteriitin (maha-suolitulehduksen) oireita
- nenän ja nielun tulehdus
- nenän sivuontelotulehdus
- päänsärky (migreeni)
- matala verenpaine
- kutina
- ihottuma
- ihotulehdus, johon liittyy suuria rakkuloita (rakkulainen ihottuma)
- yleinen huonovointisuus
- paikallinen turvotus
- ihon ja silmien keltaisuus (suurentunut konjugoituneen bilirubiinin määrä)
- prokalsitoniiniarvojen suureneminen. Prokalsitoniini on veressä oleva proteiini, joka viittaa infektiin.

Lääkäri saattaa muuttaa Rezurock-annostasi tai keskeyttää Rezurock-hoidon tai lopettaa sen pysyvästi, jos sinulla ilmenee tiettyjä haittavaikutuksia.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rezurock-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rezurock sisältää

Vaikuttava aine on belumosudiili (mesylaattina). Yksi tabletti sisältää 200 mg belumosudiilia.

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, hypromelloosi, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi.

Tabletin päällyste: polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli (E1521), talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rezurock kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia tai keltaisia soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”KDM” ja toisella puolella ”200”.

Rezurock on saatavilla muovipurkissa, jossa on lapsiturvallinen suljin. Pakkauskoot ovat 28 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia. Purkki sisältää kuivausainepussin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf.: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Puh.: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

Liite IV

Euroopan lääkeviraston päätelmät ehdollisen myyntiluvan myöntämisestä

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsiteltävään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).