

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REZUROCK 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du mésilate de bélumosudil, correspondant à 200 mg de bélumosudil.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés jaune pâle à jaune, de forme ovale portant la mention « KDM » sur une face et « 200 » sur l'autre face, de dimensions 7,4 x 14,8 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

REZUROCK est indiqué dans le traitement des patients adultes et pédiatriques (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GVHD chronique) lorsque les autres options de traitement n'apportent qu'un bénéfice clinique limité, ne sont pas appropriées, ou ont été épuisées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la GVHD chronique.

Posologie

La dose recommandée est de 200 mg par voie orale, une fois par jour, au cours d'un repas.

Le traitement est recommandé jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Une numération formule sanguine et des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4). L'initiation de bélumosudil chez les patients avec un taux

de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$ ou un nombre absolu de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$ doit être basée sur une surveillance étroite des valeurs de laboratoire et une évaluation clinique.

Modifications de dose dues à des effets indésirables

Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés au moins une fois par mois pendant toute la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

Les modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables

Effets indésirables	Gravité*	Modification posologique
Hépatotoxicité	ALAT ou ASAT de grade 3 (> 5 à $20 \times$ LSN) ou taux de bilirubine de grade 2 ($> 1,5$ à $3 \times$ LSN)	Interrompre le traitement jusqu'au retour à un grade ≤ 1 , puis reprendre bélumosudil à la dose recommandée et surveiller la toxicité par des analyses de laboratoire.
	ALAT ou ASAT de grade 4 ($> 20 \times$ LSN) ou bilirubine de grade ≥ 3 ($> 3 \times$ LSN)	Arrêter définitivement le traitement.
Autres effets indésirables (voir rubrique 4.8)	Grade 3	Interrompre le traitement jusqu'au retour à un grade ≤ 1 , puis reprendre bélumosudil à la dose recommandée et surveiller la toxicité.
	Grade 4	Arrêter définitivement le traitement.

ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; LSN = limite supérieure de la normale

*Le grade 1 est léger, le grade 2 est modéré, le grade 3 est sévère, le grade 4 met en jeu le pronostic vital. Les grades de toxicité correspondent aux Critères Communs de Terminologie des Effets indésirables du National Cancer Institute Version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03).

Modifications de doses dues à des interactions médicamenteuses

Les inducteurs puissants du CYP3A4 et les inhibiteurs de la pompe à protons diminuent l'exposition au bélumosudil (voir rubrique 4.5).

Inducteurs puissants du CYP3A

La dose recommandée est de 200 mg deux fois par jour, au moment des repas, en cas d'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A.

Inhibiteurs de la pompe à protons

La dose recommandée est de 200 mg deux fois par jour, au moment des repas, en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs de la pompe à protons.

Dose retardée ou oubliée

En cas de dose retardée ou oubliée :

Une dose doit être prise dès que possible le même jour si :

- moins de 12 heures se sont écoulées après une dose de 200 mg oubliée en cas de traitement par une prise une fois par jour OU
- moins de 6 heures se sont écoulées après une dose de 200 mg en cas de traitement par une prise deux fois par jour (voir rubrique 4.5)

Pour la dose suivante, le schéma habituel doit être repris.

Une dose ne doit pas être prise si :

- plus de 12 heures se sont écoulées en cas de traitement par une prise une fois par jour OU
- plus de 6 heures se sont écoulées en cas de traitement par une prise deux fois par jour (voir rubrique 4.5)

Pour la dose suivante, le schéma habituel doit être repris.

Si un vomissement survient après la prise d'une dose, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit être informé de ne pas prendre de doses supplémentaires pour compenser la dose oubliée.

Populations particulières

Affection hépatique

L'utilisation chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère (Child-Pugh C) sans GVHD hépatique est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'utilisation chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée (Child-Pugh B) sans GVHD hépatique n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Aucun ajustement posologique n'est recommandé lors de l'administration du bélumosudil à des patients présentant une atteinte hépatique légère (Child-Pugh A) (voir rubrique 5.2).

Affection rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale sous dialyse (voir rubrique 5.2). Les patients doivent être étroitement surveillés en termes de sécurité et d'efficacité pendant le traitement par bélumosudil.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique supplémentaire n'est recommandé pour les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de REZUROCK chez les enfants âgés de 12 ans et pesant moins de 40 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Par voie orale.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers avec de l'eau à peu près à la même heure quotidiennement au cours d'un repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

Patients présentant une atteinte hépatique sévère (Child-Pugh C) sans GVHD hépatique (voir rubrique 5.2).

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Femmes en âge de procréer

Le statut de grossesse des femmes en âges de procréer doit être vérifié avant d'initier le traitement par bélumosudil et une contraception très efficace doit être utilisée pendant le traitement par bélumosudil et pendant au moins une semaine après la dernière dose de bélumosudil.

En cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement par bélumosudil, une évaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au cas par cas, avec des conseils approfondis concernant les risques potentiels pour le fœtus (voir rubrique 4.6). La patiente doit être informée du danger potentiel pour le fœtus.

Hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer

Pendant le traitement par bélumosudil, les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent être informés que leurs partenaires féminines doivent éviter une grossesse et des risques potentiels pour le fœtus.

Les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une contraception très efficace pendant le traitement par bélumosudil et pendant une semaine après la dernière dose de bélumosudil (voir rubrique 4.6).

Allaitement

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par bélumosudil et pendant au moins une semaine après la dernière dose de bélumosudil (voir rubrique 4.6).

Fertilité

Sur la base des observations testiculaires et des effets constatés sur le sperme dans les études animales chez les rats et les chiens, le bélumosudil pourrait altérer la fertilité masculine (voir rubrique 4.6).

Hépatotoxicité

Des augmentations des tests de la fonction hépatique ont été observées dans les études cliniques avec le bélumosudil et sont généralement survenues tôt au cours du traitement, l'incidence diminuant par la suite (voir rubrique 4.8). Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'initiation du traitement et surveillés au moins une fois par mois pendant le traitement par bélumosudil, et la dose doit être ajustée pour des toxicités de grade ≥ 2 (voir rubrique 4.2).

Substrats du CYP3A4 et de la P-gp

Le bélumosudil est un inhibiteur à la fois du CYP3A4 et de la P-gp. L'administration concomitante de bélumosudil avec des médicaments qui sont des substrats à la fois du CYP3A4 et de la P-gp (par exemple, tacrolimus, sirolimus) peut entraîner une augmentation significative de leurs concentrations (voir rubrique 4.5). Par conséquent, des ajustements posologiques peuvent être nécessaires conformément aux informations respectives des produits. Une surveillance thérapeutique étroite du médicament jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre est recommandée.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet des inducteurs du CYP3A sur le bélumosudil

L'administration concomitante de doses multiples de rifampicine (un puissant inducteur du CYP3A4) a diminué la C_{max} du bélumosudil de 59 % et l'ASC de 72 %. La co-administration d'inducteurs puissants du CYP3A4 (ex : carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*]) avec le bélumosudil peut diminuer l'exposition au bélumosudil, ce qui peut réduire l'efficacité. La co-administration d'inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée. Néanmoins, si une co-administration est nécessaire, la dose de bélumosudil doit être augmentée à 200 mg deux fois par jour. Il est recommandé de reprendre la dose de 200 mg de bélumosudil une fois par jour dans un délai de 24 heures après la dernière administration de l'inducteur puissant du CYP3A.

La co-administration d'inducteurs modérés du CYP3A4, par exemple, l'éfavirenz, devrait avoir un effet réduit sur le bélumosudil par rapport aux inducteurs puissants du CYP3A4. L'administration concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A4 avec le bélumosudil peut diminuer l'exposition au bélumosudil. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Effet des inhibiteurs de la pompe à protons sur le bélumosudil

La co-administration de doses multiples de rabéprazole a diminué la C_{max} du bélumosudil de 87 % et l'ASC de 80 %. La co-administration de doses multiples d'oméprazole a diminué la C_{max} du bélumosudil de 68 % et l'ASC de 47 %. La co-administration d'inhibiteurs de la pompe à protons avec le bélumosudil peut diminuer l'exposition au bélumosudil, ce qui peut réduire l'efficacité. Ainsi, la dose de bélumosudil doit être augmentée à 200 mg deux fois par jour.

Effet d'autres agents réducteurs d'acidité gastrique sur le bélumosudil

La co-administration de bélumosudil avec des agents réducteurs d'acidité gastrique (par exemple, antagonistes H2 et antiacides) autres que les inhibiteurs de la pompe à protons peut diminuer l'exposition au bélumosudil. Aucun ajustement posologique n'est recommandé. Il est recommandé de prendre le bélumosudil 2 heures avant ou 12 heures après l'agent réducteur d'acidité gastrique.

Effet du bélumosudil sur d'autres médicaments

Le bélumosudil est un inhibiteur de l'OATP1B1 et de la BCRP. La co-administration de bélumosudil (200 mg une fois par jour) a multiplié respectivement par 4,4 et 3,6 l'ASC et la C_{max} de la rosuvastatine (substrat de l'OATP1B1 et de la BCRP). La co-administration de bélumosudil avec des substrats de l'OATP1B1 et de la BCRP, pour lesquels des variations de concentration peuvent entraîner des toxicités graves, n'est pas recommandée. Si l'administration concomitante est inévitable, la ou les doses de substrats de l'OATP1B1 et de la BCRP doivent être diminuées conformément aux informations respectives des produits.

Le bélumosudil est un inhibiteur de la P-gp. La co-administration de bélumosudil (200 mg une fois par jour) a multiplié respectivement par 2,1 et 2,4 l'ASC et la C_{max} du dabigatran (substrat de la P-gp). L'administration concomitante de bélumosudil avec des substrats de la P-gp, pour lesquels de faibles variations de concentration peuvent entraîner des toxicités graves, n'est pas recommandée. Si l'administration concomitante est inévitable, la ou les doses de substrats de la P-gp doivent être diminuées conformément aux informations respectives des produits.

Le bélumosudil est un inhibiteur de l'UGT1A1. La co-administration de bélumosudil (200 mg une fois par jour) avec le raltégravir (substrat de l'UGT1A1) a diminué l'exposition au glucuronide de raltégravir de 40 %. La co-administration de bélumosudil avec des substrats sensibles de l'UGT1A1, pour lesquelles de faibles variations de concentration peuvent entraîner des toxicités graves, n'est pas

recommandée. Si l'administration concomitante est inévitable, la ou les doses de substrat de l'UGT1A1 doivent être diminuées conformément aux informations respectives des produits.

Substrats du CYP1A2, CYP2C19 et du CYP3A4

Des études *in vitro* ont démontré que le bélumosudil est un inhibiteur réversible et temps-dépendant du CYP1A2 et du CYP3A4/5 et un inhibiteur temps-dépendant du CYP2C19.

En présence de bélumosudil à la dose recommandée de 200 mg par jour, une inhibition de ces enzymes CYP ne peut être exclue. La co-administration de bélumosudil avec des substrats sensibles de ces enzymes, pour lesquelles de faibles variations de concentration peuvent entraîner des toxicités graves, n'est pas recommandée. Si l'administration concomitante est inévitable, la ou les doses de substrat doivent être diminuées conformément aux informations respectives des produits.

Tacrolimus et sirolimus

Le bélumosudil est un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp. L'administration concomitante de bélumosudil et de médicaments substrats à la fois du CYP3A4 et de la P-gp (par exemple le tacrolimus, le sirolimus) peut entraîner une augmentation significative de leurs concentrations. Une surveillance thérapeutique étroite est recommandée jusqu'à l'atteinte de l'état d'équilibre (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été menées uniquement chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception très efficace pendant le traitement par bélumosudil et pendant au moins une semaine après la dernière dose de bélumosudil (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une contraception très efficace pendant le traitement par bélumosudil et pendant la semaine qui suit la dernière dose de bélumosudil (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du bélumosudil chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). REZUROCK est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). REZUROCK n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception très efficace.

Allaitement

Il n'a pas été établi si le bélumosudil/ses métabolites sont excrétés dans le lait animal ou humain. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. L'allaitement est contre-indiqué (voir rubrique 4.3) pendant le traitement par REZUROCK et pendant au moins une semaine après la dernière dose (voir rubrique 4.4).

Fertilité

Aucune donnée humaine n'est disponible pour déterminer les effets potentiels du bélumosudil sur la fertilité des femmes et des hommes.

Les études de toxicité après administration répétée de bélumosudil chez le rat ont montré des effets indésirables de toxicité générale se manifestant par un faible poids corporel pouvant entraîner une altération de la fertilité féminine (voir rubrique 5.3).

Sur la base des observations testiculaires et des effets constatés sur le sperme dans les études animales, le bélumosudil peut altérer la fertilité masculine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

REZUROCK exerce une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut entraîner une fatigue ou des vertiges (voir rubrique 4.8). Si les patients présentent des symptômes associés, la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines n'est pas recommandée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ont été fatigue (20,2 %), diarrhée (12,8 %), nausée (11,7 %), céphalée (10,6 %), vomissements (8,5 %) et aspartate aminotransférase (ASAT) augmentée (7,4 %), alanine aminotransférase (ALAT) augmentée (5,3 %) et gamma-glutamyltransférase (GGT) augmentée (4,3 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été la pneumonie, l'hypoxie et la diarrhée (2,1 % chacun).

Les effets indésirables graves ont été la pneumonie (2,1 %) et la cellulite, l'infection du gros intestin, la cellulite périorbitaire, la bactériémie à staphylocoque, l'infection des voies aériennes supérieures, l'hypoxie, l'embolie pulmonaire, la diarrhée, les nausées, la dysplasie de la langue, les vomissements et le syndrome de défaillance multiviscérale (1,1 % chacun).

L'effet indésirable le plus fréquent conduisant à l'arrêt du traitement était la nausée (2,1 %).

Des effets indésirables conduisant à l'interruption du traitement sont survenus chez 14,9 % des patients et étaient des nausées (2,1 %) et gastro-entérite, infection du gros intestin, cellulite périorbitaire, pneumonie, ALAT augmentée, créatine phosphokinase sanguine augmentée, GGT augmentée, procalcitonine augmentée, diarrhée, vomissements, fatigue, embolie pulmonaire, neutropénie, arthralgie, neuropathie périphérique et dermatite bulleuse (1,1 % chacun).

Les données de sécurité à long terme au-delà de 12 mois ont démontré que 13,8 % des patients du groupe recevant 200 mg une fois par jour ont présenté au moins un effet indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment observés étaient diarrhée (4,3 %), infections des voies aériennes supérieures (2,1 %), nausée (2,1 %) et poids diminué (2,1 %).

Tableau des effets indésirables

Le tableau 2 présente la catégorie de fréquence des effets indésirables rapportés dans tous les essais cliniques en ouvert avec bélumosudil 200 mg une fois par jour chez 94 patients. La durée médiane du traitement était de 9,18 mois (intervalle de 0,46 à 83,75 mois).

Leur fréquence est définie en utilisant les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables

Effets indésirables	Tous grades de sévérité Catégorie de fréquence	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)
Infections et infestations			
Infection des voies aériennes supérieures	Fréquent	4 (4.3)	0
Pneumonie	Fréquent	2 (2.1)	2 (2.1)
Cellulite	Fréquent	2 (2.1)	1 (1.1)
Gastro-entérite	Fréquent	1 (1.1)	0
Infection du gros intestin	Fréquent	1 (1.1)	0
Rhinopharyngite	Fréquent	1 (1.1)	0
Cellulite périorbitaire	Fréquent	1 (1.1)	0
Sinusite	Fréquent	1 (1.1)	1 (1.1)
Bactériémie à staphylocoque	Fréquent	1 (1.1)	0
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	Fréquent	3 (3.2)	0
Neutropénie	Fréquent	1 (1.1)	1 (1.1)
Affections endocriniennes			
Hypothyroïdie	Fréquent	2 (2.1)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Diminution de l'appétit	Fréquent	6 (6.4)	1 (1.1)
Hyperglycémie	Fréquent	4 (4.3)	0
Hypophosphatémie	Fréquent	2 (2.1)	0
Hyperlipidémie	Fréquent	2 (2.1)	0
Affections du système nerveux			
Céphalées	Très fréquent	10 (10.6)	0
Neuropathie périphérique	Fréquent	4 (4.3)	0
Vertiges	Fréquent	2 (2.1)	0
Paresthésie	Fréquent	2 (2.1)	0
Migraine	Fréquent	1 (1.1)	0
Affections vasculaires			
Hypertension	Fréquent	2 (2.1)	1 (1.1)
Hypotension	Fréquent	1 (1.1)	1 (1.1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Dyspnée	Fréquent	6 (6.4)	1 (1.1)
Toux	Fréquent	2 (2.1)	0
Hypoxie	Fréquent	2 (2.1)	2 (2.1)
Embolie pulmonaire	Fréquent	2 (2.1)	1 (1.1)
Affections gastro-intestinales			
Nausée	Très fréquent	11 (11.7)	1 (1.1)
Diarrhée	Très fréquent	12 (12.8)	2 (2.1)
Vomissements	Fréquent	8 (8.5)	1 (1.1)
Constipation	Fréquent	5 (5.3)	1 (1.1)
Douleur abdominale	Fréquent	2 (2.1)	0
Distension abdominale	Fréquent	2 (2.1)	0

Effets indésirables	Tous grades de sévérité Catégorie de fréquence	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)
Gêne abdominale	Fréquent	2 (2.1)	0
Dysplasie de la langue	Fréquent	1 (1.1)	0
Affections de la peau et du tissu conjonctif			
Prurit	Fréquent	1 (1.1)	0
Rash	Fréquent	1 (1.1)	0
Dermatite bulleuse	Fréquent	1 (1.1)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Dorsalgie	Fréquent	3 (3.2)	0
Contractures musculaires	Fréquent	2 (2.1)	0
Arthralgie	Fréquent	2 (2.1)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	Très fréquent	19 (20.2)	1 (1.1)
Œdème périphérique	Fréquent	3 (3.2)	0
Fièvre	Fréquent	2 (2.1)	0
Malaise	Fréquent	1 (1.1)	0
Œdème localisé	Fréquent	1 (1.1)	0
Syndrome de défaillance multiviscérale	Fréquent	1 (1.1)	1 (1.1)
Tuméfaction	Fréquent	1 (1.1)	0
Investigations			
Aspartate aminotransferase augmentée	Fréquent	7 (7.4)	1 (1.1)
Alanine aminotransferase augmentée	Fréquent	5 (5.3)	1 (1.1)
Gamma-glutamyltransferase augmentée	Fréquent	4 (4.3)	1 (1.1)
Poids diminué	Fréquent	3 (3.2)	0
Phosphatase alcaline sanguine augmentée	Fréquent	3 (3.2)	0
Créatine phosphokinase sanguine augmentée	Fréquent	3 (3.2)	1 (1.1)
Numération de plaquettes diminuée	Fréquent	2 (2.1)	0
Créatinine sanguine augmentée	Fréquent	2 (2.1)	0
Numération de lymphocytes diminuée	Fréquent	2 (2.1)	0
Globules blancs diminués	Fréquent	2 (2.1)	1 (1.1)
Bilirubine conjuguée augmentée	Fréquent	1 (1.1)	0
Procalcitonine augmentée	Fréquent	1 (1.1)	0

Description de certains effets indésirables

Augmentation des enzymes hépatiques

Une augmentation des ASAT, ALAT et GGT a été observée au cours du premier mois de traitement par bélumosudil, avec une incidence diminuant par la suite. Pour les adaptations posologiques recommandées en cas d'élévation des enzymes hépatiques, voir rubrique 4.2. Pour la surveillance recommandée des enzymes hépatiques, voir rubrique 4.4.

Réactions hématologiques

Une anémie (tous grades de sévérité) est survenue chez 12,5 % des patients et une anémie de grade ≥ 3 est survenue chez 4,2 % des patients. Il n'y avait pas de différences notables dans le délai de survenue de la première anémie entre les groupes de dose dans l'analyse groupée. L'incidence la plus élevée d'anémie se situait entre 3 et < 6 mois. Le seul cas de neutropénie sévère est survenu au jour

253, soit environ 8 mois après l'initiation du traitement par bélumosudil. Voir les modifications posologiques en cas d'effets indésirables, rubrique 4.2.

Atteinte rénale

Il n'y avait pas de différences dans la fréquence des effets indésirables chez les patients atteints de GVHD chronique légère et modérée lorsqu'ils étaient évalués sur la base d'une fonction rénale normale, d'une atteinte rénale légère et modérée. Pour les patients atteints de GVHD chronique sévère, une fréquence plus élevée d'effets indésirables a été observée chez les patients présentant une atteinte rénale modérée par rapport à ceux présentant une atteinte légère et une fonction rénale normale.

Population pédiatrique

L'expérience chez les adolescents est limitée. Un total de 3 patients adolescents (2 dans le groupe 200 mg par jour et 1 dans le groupe 200 mg deux fois par jour) a reçu du bélumosudil dans l'étude KD025-213. Dans le cadre de la surveillance post-commercialisation et de l'usage compassionnel, 112 adolescents ont reçu un traitement par bélumosudil et ont rapportés des informations de sécurité. Les EI les plus fréquemment signalés étaient les nausées (4,6 %) et les céphalées (2,8 %). Le profil de tolérance du bélumosudil chez les patients pédiatriques (âgés de 12 ans et plus) atteints de GVHD chronique était cohérent en termes de type, de nature et de sévérité avec le profil de tolérance connu chez les patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage avec le bélumosudil. Des doses uniques allant jusqu'à 1000 mg ont été administrées avec une tolérance acceptable chez des volontaires sains. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé à la recherche de signes ou symptômes d'effets indésirables et toutes les mesures de soutien appropriées doivent être prises immédiatement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC: L04AA48

Mécanisme d'action

Le bélumosudil est un inhibiteur sélectif de la protéine kinase-2 en superhélice associée à Rho (ROCK2), qui est un médiateur du signal de la fonction cellulaire immunitaire et des voies fibrotiques.

Effets pharmacodynamiques

Electrophysiologie cardiaque

A 2,2 fois l'exposition maximale recommandée, le bélumosudil n'allonge pas l'intervalle QT de façon cliniquement significative.

Efficacité et sécurité cliniques

Etude KD025-213

L'étude KD025-213 est une étude de phase 2, en ouvert, multicentrique, évaluant le bélumosudil dans le traitement des patients atteints de GVHD chronique. La population adulte en intention de traiter (ITT) incluait 156 patients. Les patients âgés de 12 ans et plus étaient éligibles pour l'étude s'ils avaient reçu 2 à 5 lignes de traitement systémique antérieur et nécessitaient un traitement supplémentaire. Les patients éligibles devaient recevoir une dose stable de corticoïdes pendant deux semaines avant l'inclusion dans l'étude. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir du bélumosudil administré par voie orale à la dose de 200 mg une fois par jour ou de 200 mg deux fois par jour. Les patients ont été exclus de l'étude si les plaquettes étaient $< 50 \times 10^9/L$; le nombre absolu de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$; ASAT ou ALAT $> 3 \times$ LSN ; bilirubine totale $> 1,5 \times$ LSN ; QTc(F) > 480 ms ; DFG < 30 mL/min/1,73 m² ; ou VEMS ≤ 39 %.

Le bélumosudil a été ajouté à l'utilisation continue des traitements standards de la GVHD chronique tels que les corticostéroïdes, les inhibiteurs de la calcineurine (CNI, cyclosporine ou tacrolimus), le sirolimus, la photophérèse extracorporelle (PEC) et/ou les traitements topiques ou inhalés conformément aux recommandations institutionnelles à condition qu'une dose/un schéma stable était en place à l'entrée dans l'étude. Des augmentations transitoires de la posologie des corticostéroïdes (jusqu'à 1 mg/kg/jour en équivalent prednisone) pendant une durée maximale de 6 semaines étaient autorisées en cas d'évolution de la GVHD chronique. Une dose élevée de corticostéroïdes maintenue pendant > 6 semaines, ou plus de 2 épisodes d'évolution de la GVHD chronique au cours des 6 premiers mois de traitement par bélumosudil étaient considérés comme des échecs thérapeutiques, de même que l'instauration d'un nouveau traitement systémique pour la GVHD chronique.

Parmi les patients adultes inclus dans le bras 200 mg une fois par jour (N = 78), l'âge médian était de 53 ans (de 21 à 77 ans), 63 % étaient de sexe masculin et 85 % des patients étaient caucasiens. La majorité (73 %) des patients présentaient une GVHD chronique sévère et 81 % des patients étaient réfractaires à leur dernier traitement systémique avant l'inclusion dans l'étude. Les organes impliqués à l'inclusion étaient la peau (82 %), les articulations/fascia (77 %), les yeux (73 %), les poumons (35 %), la bouche (53 %), l'œsophage (30 %), le tractus gastro-intestinal supérieur (18 %), le tractus gastro-intestinal inférieur (9 %) et le foie (13 %). Cinquante et un pourcent des patients présentaient au moins quatre organes impliqués. Les traitements systémiques concomitants les plus fréquemment utilisés par les patients au Jour 1 du Cycle 1 dans l'étude KD025-213 étaient les corticostéroïdes, les CNI (tacrolimus ou cyclosporine), le sirolimus, le mycophénolate mofétil (MMF) et la PEC. La médiane du nombre de lignes de traitements antérieures systémique pour la GVHD chronique était de 3,0. L'étude a également inclus 2 patients adolescents, âgés de 12 et 13 ans, dans le bras recevant 200 mg par jour.

Le critère principal d'efficacité du taux de réponse globale (TRG) était défini par la proportion de patients ayant obtenu soit une réponse complète (RC [résolution de toutes les manifestations dans chaque organe ou site]) soit une réponse partielle (RP [amélioration dans au moins un organe ou site sans progression dans aucun autre organe ou site]) à tout moment de l'évaluation de la réponse post-inclusion selon le consensus NIH 2014 sur les critères d'essais cliniques dans la GVHD chronique. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la durée de réponse et le délai de réponse.

Les réponses, y compris les réponses complètes, ont été obtenues dans tous les organes concernés (peau, yeux, bouche, œsophage, tractus gastro-intestinal supérieur, tractus gastro-intestinal inférieur, foie, poumons et articulations/fascia). Le TRG et les principaux résultats des critères secondaires sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Meilleur taux de réponse globale et autres résultats d'efficacité, population adulte ITT

Variable	Bélumosudil 200 mg une fois par jour (N = 78)
Taux de réponse globale (%)	73,1
IC à 95 % du TRG (%)	61,8 ; 82,5
Réponse complète (%)	5,1
Réponse partielle (%)	67,9
TRG à 6 mois (%)	43,6
IC à 95 % du TRG à 6 mois (%)	32,4, 55,3
#Durée de réponse KM (primaire), médiane, semaines (IC à 95 %)	23,9 (11,43 ; 50,43)
Délai de réponse, médiane, semaines (intervalle)	4,43 (3,7 ; 80,1)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; TRG = taux de réponse globale ; KM = méthode de Kaplan-Meier ; NR = non atteint ; ITT = intention de traiter

Remarque : Date limite de recueil des données : 02 septembre 2022

Remarque : l'IC exact bilatéral a été calculé en utilisant la méthode de Clopper Pearson.

Remarque : La population de répondeurs a été utilisée pour la durée de la réponse et le délai de réponse. Les pourcentages ont été calculés sur la base de la population ITT.

La durée de réponse (primaire) est définie comme le délai entre la première réponse et la détérioration par rapport à la meilleure réponse (par exemple, RC à RP, ou RP à réponse faible), l'instauration d'un nouveau traitement systémique ou le décès.

Le TRG est défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) à tout moment en l'absence de nouveau traitement systémique pour la GVHD chronique selon le consensus NIH 2014 sur les critères des essais cliniques dans la GVHD chronique, et évalué par les investigateurs.

Population pédiatrique

Un total de 3 patients adolescents a été traité par le bélumosudil 200 mg une fois par jour dans les études cliniques interventionnelles et des réponses au bélumosudil ont été observées chez ces patients. La sécurité et l'efficacité du bélumosudil chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans sont étayées par les données issues de l'étude KD025-213.

Dans l'étude KD025-213, deux adolescents ont été traités dans le groupe 200 mg une fois par jour. L'un des adolescents a obtenu une RP. Le répondeur a montré un délai de réponse de 53 jours, une durée de réponse de 820 jours.

Sur la base des prédictions du modèle PK, l'efficacité et la sécurité devraient être similaires chez les patients adolescents et adultes.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec bélumosudil dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la GVHD chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La médiane T_{max} du bélumosudil dans les études était d'environ 3 heures. Après une dose orale unique de 200 mg de bélumosudil, la biodisponibilité absolue moyenne (% de coefficient de variation, CV) était de 64 % (17 %).

Effets de la nourriture

Chez les sujets sains, l'administration d'une dose unique de 200 mg de bélumosudil avec un repas riche en graisses et en calories (800 à 1 000 kilocalories avec environ 50 % de la teneur calorique totale du repas issu des graisses) a augmenté la C_{max} du bélumosudil à 2,25 fois celle observée après administration à jeun et l'ASC à 2 fois celle observée après administration à jeun. Le T_{max} médian a été retardé de 0,5 heure.

Sur la base de la modélisation pharmacocinétique (PK) de population, l'ASC moyenne à l'état d'équilibre (% de coefficient de variation) chez les patients atteints de GVHD chronique et recevant 200 mg une fois par jour avec de la nourriture était de 18 800 (33 %) h•ng/ml ; la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre était de 2 230 (31 %) ng/ml. Avec une administration quotidienne, les concentrations à l'état d'équilibre du bélumosudil ont été atteintes avec un rapport d'accumulation de 1,2.

Distribution

Sur la base de la modélisation PK de population, la pharmacocinétique a été décrite par un modèle à deux compartiments avec une demi-vie de distribution moyenne de 1,57 h (78 %). Le volume de distribution apparent moyen (% de coefficient de variation, CV) du bélumosudil dans le compartiment central était de 35,8 L (93 %). Dans les préparations *in vitro*, la liaison à l'albumine sérique humaine était de 99,9 % et la liaison à l' α 1-glycoprotéine acide humaine était de 98,6 %.

Biotransformation

Sur la base d'une évaluation *in vitro*, le CYP3A4 était l'isoforme principale du CYP responsable du métabolisme du bélumosudil, bien que les CYP2C8, CYP2D6 et UGT1A9 aient contribué à un moindre degré.

Élimination

Les résultats de modélisation pharmacocinétique de population chez les patients atteints de GVHD chronique ont montré que la demi-vie moyenne d'élimination apparente du bélumosudil (% de coefficient de variation, CV) était de 32,9 h (15 %). La clairance moyenne présumée (% CV) du bélumosudil chez les patients était de 12,5 L/h (38 %).

Les résultats de l'étude du bilan massique humain ont montré que l'excrétion fécale est la voie principale d'excrétion (85 % de la dose). Sur la dose retrouvée dans les fèces, 30 % étaient du bélumosudil parent. Moins de 5 % de la dose a été retrouvée dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition au bélumosudil (C_{max} et ASC) semble légèrement plus importante que proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses de 20 à 500 mg une fois par jour, mais moins proportionnelle à la dose pour des doses supérieures à 500 mg chez les sujets sains. Chez les sujets atteints de GVHD chronique, l'augmentation de l'exposition entre 200 à 400 mg est approximativement proportionnelle.

Populations particulières

Sur la base des analyses de PK de population, aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du bélumosudil n'a été observée en ce qui concerne l'âge (de 20 à 77 ans), l'origine ethnique, le sexe ou le poids (de 38,6 à 143 kg).

Insuffisance rénale

Sur la base des analyses de PK de population, aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du bélumosudil n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'insuffisance rénale sévère n'a pas été étudiée.

Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose unique de 200 mg de bélumosudil, les modifications de l'exposition au bélumosudil chez les sujets présentant des degrés variables d'insuffisance hépatique sur la base du score de Child-Pugh sans GVHD hépatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Effet de divers degrés d'insuffisance hépatique sur l'exposition au bélumosudil

Catégorie d'insuffisance hépatique	Modifications de l'exposition au bélumosudil chez les sujets présentant une insuffisance hépatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale			
	Concentrations totales (libres + liées)		Concentrations libres	
	C _{max}	ASC	C _{max}	ASC
Légère (Child-Pugh A)	Augmentation × 1,2	Augmentation × 1,4	Diminution de 14 %	Diminution de 19 %
Modérée (Child-Pugh B)	Diminution de 6 %	Augmentation × 1,5	Diminution de 12 %	Augmentation × 1,4
Sévère (Child-Pugh C)	Augmentation × 1,3	Augmentation × 4,2	Augmentation × 5,4	Augmentation × 16

Population pédiatrique

Aucun signe de dissimilarité PK n'a été observé chez trois patients adolescents pour lesquels des données PK éparées étaient disponibles.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études à doses répétées, une toxicité a été observée à des niveaux de concentration plasmatique moyenne de bélumosudil inférieurs ou similaires à l'exposition humaine attendue et dans les études de toxicité sur la reproduction, la toxicité a été observée à des niveaux inférieurs à l'exposition humaine attendue.

Aucun signe de risque particulier pour l'homme concernant la pharmacologie de sécurité ou la génotoxicité n'a été identifié dans les études *in vitro* et *in vivo*.

Toxicité après administration répétée

Dans les études de doses orales répétées chez les rats et les chiens les effets indésirables observés dans l'une ou les deux espèces comprenaient des toxicités au niveau du tractus gastro-intestinal (vomissements, selles molles, et/ou contenu noir anormal, augmentation de la salivation), du foie (élévation des enzymes hépatiques, hypertrophie/augmentation du poids des organes, cholestase/inflammation), rein (augmentation de l'urémie, modifications tubulaires, pigmentation, gouttelettes de protéines intracellulaires dans l'épithélium), système hémolymphoïde (anémie régénérative, déplétion lymphocytaire dans la rate et le thymus), et de l'appareil reproducteur.

Altération de la fertilité

Chez les rats et les chiens mâles, les toxicités comprenaient une diminution du poids de l'épididyme et des testicules associée à des anomalies du sperme telles qu'une dégénérescence multifocale bilatérale des spermatozoïdes dans l'épididyme et les testicules, et des spermatides multinucléées dans les testicules, une réduction de la motilité et du nombre de spermatozoïdes ; dans les études à doses répétées, ces modifications étaient réversibles chez les chiens mais pas totalement réversibles chez les rats.

Chez les rats femelles, une diminution du poids utérin corrélée à une hypoplasie utérine/cervicale et une diminution du développement folliculaire dans les ovaires liée à une réduction défavorable du poids corporel ont été observées. Ces modifications étaient réversibles.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Les effets indésirables observés chez les rates (traitées par bélumosudil ou non traitées mais accouplées avec des mâles traités) comprenaient une augmentation des pertes pré ou post-implantatoires, une diminution du nombre d'embryons viables et des malformations fœtales, notamment l'absence d'anus et de queue, une omphalocèle et une tête en forme de dôme.

Chez les lapins, une toxicité maternelle et des effets sur le développement embryo-fœtal (notamment avortement spontané, augmentation des pertes post-implantatoires, diminution du pourcentage de fœtus vivants, et diminution du poids corporel fœtal et malformations squelettiques/externes) ont été observés.

Cancérogénicité

Aucun effet cancérogène n'a été rapporté chez les souris transgéniques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Hypromellose
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage du comprimé

Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon sécurité-enfant en polypropylène et d'un dessiccant en gel de silice.

Conditionnement : 28 ou 30 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes les actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Rezurock chez les patients adultes et pédiatriques (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de GVHD chronique lorsque d'autres médicaments approuvés pour le traitement de la GVHD chronique n'apportent qu'un bénéfice clinique limité ou ne sont pas adaptés, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) devra soumettre les résultats finaux de l'étude EFC22965, une étude de phase III, randomisée, ouverte et multicentrique comparant le bélumosudil au meilleur traitement disponible conformément au protocole approuvé.	Q4 2029

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REZUROCK 200 mg comprimés pelliculés
bélumosudil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du mésilate de bélumosudil équivalent à 200 mg de bélumosudil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler le dessiccant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rezurock 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REZUROCK 200 mg comprimés pelliculés
bélumosudil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du mésilate de bélumosudil équivalent à 200 mg de bélumosudil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Rezurock 200 mg comprimés pelliculés bélumosudil

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Rezurock et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rezurock
3. Comment prendre Rezurock
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rezurock
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rezurock et dans quels cas est-il utilisé

Rezurock contient la substance active bélumosudil qui appartient à un groupe de médicaments appelés immunosuppresseurs.

Rezurock est utilisé dans le traitement des patients adultes et des enfants (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg) atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique lorsque les autres options de traitement n'offrent qu'un bénéfice clinique limité, ne sont pas appropriées ou ont été épuisées.

La GVHD chronique peut survenir quelques semaines à quelques mois après votre greffe de moelle osseuse ou de cellules souches (cellules formant le sang). Les cellules greffées à partir du donneur (le greffon) attaquent le corps (l'hôte) causant une inflammation et des lésions au niveau de nombreux organes tels que la peau, le foie ou le système digestif.

La substance active de Rezurock, le bélumosudil, agit en bloquant une enzyme (protéine) appelée ROCK2 qui intervient dans le fonctionnement de votre système immunitaire (défenses naturelles de l'organisme). Cela réduit l'inflammation et prévient d'autres lésions aux organes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rezurock

Ne prenez jamais Rezurock

- si vous êtes allergique au bélumosudil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
- si vous avez des problèmes hépatiques sévères, autres qu'une GVHD chronique touchant le foie.

En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Rezurock.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rezurock :

- si vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse car Rezurock peut nuire à votre enfant à naître (voir rubrique « Grossesse, allaitement, fertilité et contraception »).
- si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter car Rezurock peut potentiellement provoquer des effets indésirables graves chez un enfant allaité (voir rubrique « Grossesse, allaitement, fertilité et contraception »).
- si vous avez des problèmes hépatiques. Vous devez faire des analyses de sang avant et pendant le traitement par Rezurock, y compris des tests pour surveiller le fonctionnement de votre foie.
- si vous prenez d'autres médicaments (voir rubrique « Autres médicaments et Rezurock »).

Enfants

Ne donnez pas Rezurock aux enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg car Rezurock n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Rezurock

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Rezurock peut affecter la façon dont d'autres médicaments agissent, et d'autres médicaments peuvent affecter la manière dont Rezurock agit.

En particulier, prévenez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants, car votre médecin devra peut-être changer la dose de ces médicaments ou la dose de Rezurock.

Les médicaments suivants peuvent diminuer l'efficacité de Rezurock en diminuant la quantité de Rezurock dans votre sang :

- rifampicine (utilisée dans le traitement de la tuberculose).
- inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole ou le rabéprazole (utilisés pour diminuer la production d'acide dans l'estomac).
- autres médicaments réduisant l'acidité gastrique (utilisés pour diminuer la production d'acide dans l'estomac).

Rezurock peut augmenter le risque d'effets indésirables avec ces médicaments en augmentant la quantité de ces médicaments dans votre sang :

- statines comme la rosuvastatine (utilisées pour diminuer le cholestérol).
- dabigatran (utilisé pour prévenir la formation de caillots sanguins dans l'organisme).
- raltégravir (pour le VIH).
- sirolimus ou tacrolimus (utilisés pour prévenir la maladie du greffon contre l'hôte).

En cas de doute sur les traitements ci-dessus, consultez votre médecin avant de prendre Rezurock.

Pendant que vous prenez Rezurock, vous ne devez jamais commencer un nouveau traitement sans avoir préalablement consulté votre médecin. Ceci inclut les médicaments sur ordonnance, les médicaments sans ordonnances (médicaments en vente libre) et les médicaments à base de plantes ou alternatifs.

Gardez une liste de tous les médicaments que vous prenez pour les montrer à votre médecin et à votre pharmacien lorsque vous prenez un nouveau médicament.

Rezurock avec des aliments

Rezurock doit être pris avec de la nourriture. Voir rubrique 3.

Grossesse, allaitement, fertilité et contraception

Prévenez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous allaitez. Si vous envisagez d'avoir un enfant, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Ne prenez pas Rezurock pendant la grossesse car Rezurock peut nuire à votre enfant à naître. Votre médecin vérifiera si vous êtes enceinte avant de commencer le traitement. Si vous débutez une grossesse pendant le traitement par Rezurock, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Contraception

Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin vérifiera si vous êtes enceinte avant de commencer le traitement par Rezurock. En effet, Rezurock peut nuire à un enfant à naître. Vous devez utiliser une méthode de contraception fiable et très efficace pendant la durée de votre traitement par Rezurock et pendant au moins une semaine après la dernière dose.

Si vous êtes un homme avec une partenaire en âge de procréer, votre partenaire doit éviter toute grossesse pendant que vous prenez Rezurock. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant la durée de votre traitement par Rezurock et pendant au moins une semaine après la dernière dose.

Parlez avec votre médecin des mesures de contraception appropriées pour vous pendant votre traitement par Rezurock.

Allaitement

N'allaitez pas pendant le traitement par Rezurock et pendant au moins une semaine après la dernière dose. Rezurock peut nuire à un enfant allaité.

Fertilité

D'après les études chez l'animal, Rezurock peut provoquer une infertilité temporaire.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous ressentez de la fatigue ou des étourdissements après avoir pris Rezurock, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines.

Rezurock contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Rezurock

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée chez l'adulte et l'adolescent (12 ans et plus et pesant plus de 40 kg) est d'un comprimé (contenant 200 mg de bélumosudil) à prendre une fois par jour par voie orale (par la bouche), au même moment chaque jour.

Avalez le comprimé entier avec un verre d'eau et au cours d'un repas.

Votre médecin peut augmenter votre dose de Rezurock si vous prenez également certains médicaments susceptibles de modifier l'action du bélumosudil.

Votre médecin peut vous demander d'arrêter Rezurock pendant un certain temps ou définitivement en fonction de votre tolérance au traitement.

Durée de traitement

Vous devez poursuivre le traitement jusqu'à ce que votre médecin vous indique de l'arrêter.

Si vous avez pris plus de Rezurock que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de Rezurock, prévenez immédiatement votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche. Emportez la boîte de médicament avec vous.

Si vous oubliez de prendre Rezurock

Si vous oubliez une dose de Rezurock, vous devez la prendre le même jour, dès que vous vous en apercevez, seulement si :

- vous prenez Rezurock une fois par jour et que moins de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de la prise,
- vous prenez Rezurock deux fois par jour et que moins de 6 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de la prise,

Après avoir pris la dose oubliée, prenez la dose suivante de Rezurock à l'heure habituelle.

Si vous oubliez une dose de Rezurock, vous ne devez pas la prendre si :

- vous prenez Rezurock une fois par jour et que plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de la prise,
- vous prenez Rezurock deux fois par jour et que plus de 6 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de la prise,

Dans ces cas, sauter la dose oubliée et prenez votre prochaine dose de Rezurock à l'heure habituelle.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous êtes malade après avoir pris Rezurock

Si vous êtes malade (vomissement) après avoir pris Rezurock, ne prenez pas une autre dose de Rezurock. Prenez votre prochaine dose de Rezurock à l'heure habituelle.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables graves fréquents suivants (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Toux, douleur thoracique, essoufflement, fièvre. Il pourrait s'agir de symptômes de pneumonie.
- Sensation de ne pas être capable de respirer ou de penser correctement. Il pourrait s'agir de symptômes d'hypoxie (faible taux d'oxygène).
- Inflammation des tissus profonds de la peau. Il pourrait s'agir de symptômes de cellulite.
- Douleur abdominale, diarrhées, fièvre. Il pourrait s'agir de symptômes d'infection du gros intestin.
- Inflammation au niveau des paupières et de la zone cutanée adjacente. Il pourrait s'agir de symptômes de cellulite périorbitaire.
- Fièvre, frissons et faible pression artérielle. Il pourrait s'agir de symptômes d'une bactériémie à staphylocoque (infection dans le sang circulant).
- Rhume, infection du nez ou de la gorge (infection des voies aériennes supérieures).
- Sensation d'essoufflement et de douleur thoracique. Il pourrait s'agir de symptômes d'embolie pulmonaire (caillot dans un vaisseau sanguin des poumons).
- Diarrhées
- Envie de vomir (nausées)

- Plaies de la langue qui ne cicatrisent pas, pouvant être le signe de cellules anormales présentes (qui pourraient devenir cancéreuses). Il pourrait s'agir de symptômes de dysplasie de la langue.
- Vomissements
- Sensation prononcée de faiblesse, vomissements, fièvre, frissons, confusion, battements de cœur rapides. Il pourrait s'agir de symptômes de défaillance de deux ou plusieurs organes ne répondant plus aux besoins de votre corps (syndrome de défaillance multiviscérale).

Autres effets indésirables

Les autres effets indésirables possibles sont les suivants. Si ces effets indésirables deviennent sévères, prévenez votre médecin.

Très fréquent (peut toucher plus de 1 personne sur 10)

- Maux de tête
- Fatigue intense

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Faible nombre de globules rouges (anémie)
- Glande thyroïde peu active (hypothyroïdie)
- Appétit diminué
- Glycémie élevée (hyperglycémie)
- Faibles taux de phosphates dans le sang (hypophosphatémie)
- Taux élevés de graisses dans le sang (hyperlipidémie)
- Lésion nerveuse dans les bras et les jambes (neuropathie périphérique)
- Sensation vertigineuse
- Sensations d'engourdissement, picotements et de fourmillements (paresthésie)
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Essoufflement brutal ou difficulté à respirer (dyspnée)
- Toux
- Constipation
- Douleur abdominale
- Gonflement abdominal
- Gêne abdominale
- Douleurs dorsales
- Contractures musculaires
- Douleur articulaires (arthralgie)
- Gonflement, particulièrement des chevilles et des pieds (œdème périphérique)
- Fièvre
- Anomalie des tests de la fonction hépatique
- Perte de poids
- Augmentation du taux de créatine phosphokinase, une enzyme (protéine) libérée dans le sang en cas de lésion musculaire
- Diminution du taux de plaquettes dans le sang, éléments qui aident le sang à coaguler
- Augmentation de la créatinine, un signe d'aggravation des problèmes rénaux
- Diminution du nombre de lymphocytes, un type de globule blanc
- Diminution du nombre de globules blancs
- Douleur abdominale, diarrhée, fièvre. Il pourrait s'agir de symptômes d'une gastroentérite.
- Inflammation du nez et de la gorge.
- Infection des sinus.
- Maux de tête (migraine).
- Hypotension (diminution de la pression artérielle).
- Démangeaisons.
- Éruption cutanée (Rash).
- Inflammation de la peau avec de larges cloques (dermatite bulleuse).
- Sensation de malaise général
- Gonflement localisé
- Jaunissement de la peau et des yeux (augmentation de la bilirubine conjuguée)

- Augmentation du taux de procalcitonine, une protéine sanguine marqueur d'infection.

Votre médecin peut modifier votre dose de Rezurock, arrêter temporairement ou définitivement le traitement par Rezurock si vous présentez certains effets indésirables.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>
En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rezurock

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rezurock

La substance active est le bélumosudil

Les autres composants sont :

Noyau de comprimé : cellulose microcristalline, hypromellose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage du comprimé : alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172).

Comment se présente Rezurock et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés Rezurock sont des comprimés jaune pâle à jaune, de forme ovale portant l'inscription « KDM » sur une face et « 200 » sur l'autre face.

Rezurock est disponible en flacon plastique avec un bouchon sécurité-enfant de 28 ou 30 comprimés pelliculés. Le flacon contient un dessiccant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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.
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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa>

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION
CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHE PRESENTEES PAR L'AGENCE
EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.