

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

REZUROCK 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg belumosudila u obliku belumosudilmesilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Svijetložuta do žuta ovalna tableta veličine 7,4 x 14,8 mm, s oznakom „KDM“ na jednoj i „200“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

REZUROCK je indiciran za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg) koji imaju kroničnu reakciju presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD) u slučajevima kad druge mogućnosti liječenja imaju ograničenu kliničku korist, nisu pogodne za primjenu ili su iscrpljene.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u liječenju kroničnog GVHD-a.

Doziranje

Preporučena doza iznosi 200 mg peroralno jedanput na dan uz obrok.

Preporučuje se liječenje nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Prije početka liječenja treba napraviti kompletnu krvnu sliku i testove jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4). Uvođenje belumosudila u bolesnika kojima je broj trombocita $< 50 \times 10^9/l$ ili apsolutan broj neutrofila $< 1,5 \times 10^9/l$ mora se temeljiti na pomnom praćenju laboratorijskih vrijednosti i kliničkoj procjeni.

Prilagodbe doze zbog nuspojava

Testovi jetrene funkcije moraju se provoditi najmanje jedanput mjesečno tijekom cijelog liječenja (vidjeti dio 4.4).

U Tablici 1 navedene su preporuke za prilagodbu doze u slučaju nuspojava.

Tablica 1: Preporuke za prilagodbu doze u slučaju nuspojava

Nuspojava	Težina*	Prilagodba doze
Hepatotoksičnost	Povišenje vrijednosti ALT-a ili AST-a 3. stupnja (> 5 do 20 x GGN) ili povišenje vrijednosti bilirubina 2. stupnja (> 1,5 do 3 x GGN)	Odgoditi liječenje dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja, a zatim nastaviti primjenu belumosudila u preporučenoj dozi i pratiti znakove toksičnosti u nalazima laboratorijskih pretraga.
	Povišenje vrijednosti ALT-a ili AST-a 4. stupnja (> 20 x GGN) ili povišenje vrijednosti bilirubina ≥ 3. stupnja (> 3 x GGN)	Trajno prekinuti liječenje.
Druge nuspojave (vidjeti dio 4.8)	3. stupanj	Odgoditi liječenje dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja, a zatim nastaviti primjenu belumosudila u preporučenoj dozi i pratiti znakove toksičnosti.
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje.

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; GGN = gornja granica normale.

*1. stupanj označava blagu, 2. stupanj umjerenu, 3. stupanj tešku, a 4. stupanj po život opasnu nuspojavu. Stupnjevi toksičnosti u skladu su s verzijom 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE)

Prilagodbe doze zbog interakcija s drugim lijekovima

Snažni induktori CYP3A4 i inhibitori protonske pumpe smanjuju izloženost belumosudilu (vidjeti dio 4.5).

Snažni induktori CYP3A

Preporučena doza je 200 mg dva puta dnevno uz obrok kada se primjenjuje istodobno s jakim induktorima CYP3A.

Inhibitori protonske pumpe

Preporučena doza je 200 mg dva puta dnevno uz obrok kada se primjenjuje istodobno s inhibitorima protonske pumpe.

Odgođena ili propuštena doza

U slučaju odgođene ili propuštene doze:

Dozu treba uzeti što je prije moguće istog dana:

- ako je od vremena kad je bolesnik trebao uzeti dozu od 200 mg prošlo ≤ 12 sati kod primjene jedanput na dan ILI
- ako je od vremena kad je bolesnik trebao uzeti dozu od 200 mg prošlo ≤ 6 sati kod primjene dvaput na dan (vidjeti dio 4.5)

Sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Doza se ne smije uzeti:

- ako je od vremena kad je bolesnik trebao uzeti dozu prošlo više od 12 sati kod primjene jedanput na dan ILI
- ako je od vremena kad je bolesnik trebao uzeti dozu prošlo više od 6 sati kod primjene dvaput na dan (vidjeti dio 4.5)

Sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik povrati nakon uzimanja doze, sljedeću dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme.

U slučaju propuštene doze bolesniku treba napomenuti da ne uzima dodatne doze kako bi nadoknadio propuštenu.

Posebne populacije

Oštećenje jetrene funkcije

Kontraindicirana je primjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) kojima GVHD ne zahvaća jetru (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se primjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) kojima GVHD ne zahvaća jetru (vidjeti dio 5.2).

Ne preporučuje se prilagođavati dozu kad se belumosudil primjenjuje u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min).

Nema dostupnih podataka za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) ni za bolesnike u završnom stadiju bubrežne bolesti koji su na dijalizi (vidjeti dio 5.2). Tijekom liječenja belumosudilom potrebno je u bolesnika pomno pratiti njegovu sigurnost i djelotvornost.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Ne preporučuje se dodatno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka REZUROCK u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina i tjelesne težine manje od 40 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Filmom obložene tablete treba progutati cijele s vodom te uzimati svaki dan u približno isto vrijeme uz obrok (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

Primjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) kojima GVHD ne zahvaća jetru (vidjeti dio 5.2).

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju imati provjeren status trudnoće prije početka liječenja belumosudilom te koristiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana nakon primjene posljednje doze belumosudila.

U slučaju trudnoće tijekom liječenja belumosudilom mora se ocijeniti omjer rizika i koristi za svaku bolesnicu pojedinačno te provesti detaljno savjetovanje o mogućim rizicima za plod (vidjeti dio 4.6). Bolesnicu treba upozoriti na moguću opasnost za plod.

Muškarci koji imaju partnerice reproduktivne dobi

Dok se liječe belumosudilom, muškarcima koji imaju partnerice reproduktivne dobi treba savjetovati da njihove partnerice izbjegavaju trudnoću te ih upozoriti na moguće rizike za plod.

Muškarci koji imaju partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja belumosudilom i još tjedan dana nakon posljednje doze tog lijeka (vidjeti dio 4.6).

Dojenje

Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana nakon primjene posljednje doze belumosudila (vidjeti dio 4.6).

Plodnost

Nalazi na testisima i učinci na spermiju opaženi u ispitivanjima na štakorima i psima ukazuju na to da bi belumosudil mogao narušiti mušku plodnost (vidjeti dio 4.6).

Hepatotoksičnost

U kliničkim ispitivanjima belumosudila opažena su povišenja vrijednosti parametara jetrene funkcije, koja su se u pravilu javljala u ranoj fazi liječenja, da bi se potom njihova incidencija smanjivala (vidjeti dio 4.8). Testovi jetrene funkcije moraju se provesti prije početka liječenja i pratiti najmanje jednom mjesečno tijekom liječenja te se u slučaju toksičnosti ≥ 2 . stupnja mora prilagoditi doza (vidjeti dio 4.2).

Supstrati CYP3A4 i P-glikoproteina (P-gp)

Belumosudil je inhibitor i CYP3A4 i P-gp-a. Istodobna primjena belumosudila s lijekovima koji su supstrati i CYP3A4 i P-gp-a (npr. takrolimus, sirolimus) može povećati koncentracije tih lijekova (vidjeti dio 4.5). Stoga će možda biti potrebno prilagoditi njihovu dozu u skladu s pripadajućim informacijama o propisivanju lijeka. Preporučuje se pažljivo pratiti koncentracije lijeka tijekom liječenja dok se ne postigne stanje dinamičke ravnoteže.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak induktora CYP3A na belumosudil

Istodobna primjena višestrukih doza rifampicina (snažnog induktora CYP3A4) snizila je C_{max} belumosudila za 59%, a njegov AUC za 72%. Istodobna primjena snažnih induktora CYP3A4 (npr. karbamazepina, fenitoina, rifampicina, gospine trave [*Hypericum perforatum*]) i belumosudila može smanjiti izloženost belumosudilu, a time i njegovu djelotvornost. Istodobna primjena snažnih induktora CYP3A4 se ne preporučuje. Međutim, ako je istodobna primjena neophodna, dozu belumosudila treba povećati na 200 mg dvaput na dan. Preporučuje se nastaviti s primjenom belumosudila u dozi od 200 mg jedanput na dan unutar jednog dana nakon primjene posljednje doze snažnog induktora CYP3A.

Očekuje se da će istodobna primjena umjerenih induktora CYP3A4, npr. efavirenza, imati slabiji učinak na belumosudil nego primjena snažnih induktora CYP3A4. Istodobna primjena umjerenih induktora CYP3A4 i belumosudila može smanjiti izloženost belumosudilu. Ne preporučuje se prilagođavati dozu.

Učinak inhibitora protonske pumpe na belumosudil

Istodobna primjena višestrukih doza rabeprazola snizila je C_{max} belumosudila za 87%, a njegov AUC za 80%. Istodobna primjena višestrukih doza omeprazola snizila je C_{max} belumosudila za 68%, a njegov AUC za 47%. Istodobna primjena inhibitora protonske pumpe i belumosudila može smanjiti izloženost belumosudilu, a time i njegovu djelotvornost. Stoga dozu belumosudila treba povećati na 200 mg dvaput na dan.

Učinak drugih lijekova koji smanjuju količinu želučane kiseline na belumosudil

Istodobna primjena belumosudila i drugih lijekova koji smanjuju količinu želučane kiseline osim inhibitora protonske pumpe (npr. antagonista H₂ receptora i antacida) može smanjiti izloženost belumosudilu. Ne preporučuje se prilagođavati dozu. Preporučuje se belumosudil uzeti 2 sata prije ili 12 sati nakon lijeka koji smanjuje količinu želučane kiseline.

Učinak belumosudila na druge lijekove

Belumosudil je inhibitor prijenosnika OATP1B1 i BCRP-a. Istodobna primjena belumosudila (200 mg jedanput na dan) povisila je AUC rosuvastatina (supstrata OATP1B1 i BCRP-a) za 4,4 puta, a njegov C_{max} za 3,6 puta. Ne preporučuje se istodobna primjena belumosudila sa supstratima OATP1B1 i BCRP-a kod kojih promjene koncentracije mogu dovesti do ozbiljne toksičnosti. Ako se njihova istodobna primjena ne može izbjeći, dozu(e) supstrata OATP1B1 i BCRP-a treba smanjiti u skladu s pripadajućim informacijama o lijeku.

Belumosudil je inhibitor P-gp-a. Istodobna primjena belumosudila (200 mg jedanput na dan) povisila je AUC dabigatrana (supstrata P-gp-a) za 2,1 puta, a njegov C_{max} za 2,4 puta. Ne preporučuje se istodobna primjena belumosudila sa supstratima P-gp-a kod kojih male promjene koncentracije mogu dovesti do ozbiljne toksičnosti. Ako se njihova istodobna primjena ne može izbjeći, dozu(e) supstrata P-gp-a treba smanjiti u skladu s pripadajućim informacijama o lijeku.

Belumosudil je inhibitor UGT1A1. Istodobna primjena belumosudila (200 mg jedanput na dan) i raltegravira (supstrata UGT1A1) smanjila je izloženost raltegravir-glukuronidu za 40%. Ne preporučuje se istodobna primjena belumosudila s osjetljivim supstratima UGT1A1 kod kojih male promjene koncentracije mogu dovesti do ozbiljne toksičnosti. Ako se njihova istodobna primjena ne može izbjeći, dozu(e) supstrata UGT1A1 treba smanjiti u skladu s pripadajućim informacijama o lijeku.

Supstrati CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4

Nalazi ispitivanja *in vitro* pokazali su da je belumosudil reverzibilan i vremenski ovisan inhibitor CYP1A2 i CYP3A4/5 te vremenski ovisan inhibitor CYP2C19.

Ne može se isključiti klinička inhibicija tih CYP enzima u prisutnosti belumosudila pri preporučenoj dozi od 200 mg jedanput na dan. Ne preporučuje se istodobna primjena belumosudila s osjetljivim supstratima tih enzima kod kojih male promjene koncentracije mogu dovesti do ozbiljne toksičnosti. Ako se njihova istodobna primjena ne može izbjeći, dozu(e) supstrata treba smanjiti u skladu s pripadajućim informacijama o lijeku.

Takrolimus i sirolimus

Belumosudil je inhibitor i CYP3A4 i P-gp-a. Istodobna primjena belumosudila s lijekovima koji su supstrati i CYP3A4 i P-gp-a (npr. takrolimus, sirolimus) može značajno povećati koncentracije tih lijekova. Preporučuje se pažljivo pratiti koncentracije lijeka tijekom liječenja dok se ne postigne stanje dinamičke ravnoteže (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja belumosudilom i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze tog lijeka (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Muškarci koji imaju partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja belumosudilom i još tjedan dana nakon posljednje doze tog lijeka (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni belumosudila u trudnica.

Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). REZUROCK je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3). Primjena lijeka REZUROCK ne preporučuje se u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visokoučinkovitu metodu kontracepcije.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se belumosudil ili njegovi metaboliti u mlijeko kod životinja i ljudi. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3) tijekom liječenja lijekom REZUROCK i još najmanje tjedan dana nakon primjene posljednje doze tog lijeka (vidjeti dio 4.4).

Plodnost

Nema dostupnih podataka u ljudi na temelju kojih bi se utvrdili mogući učinci belumosudila na plodnost žena i muškaraca.

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza belumosudila na štakorima pokazala su štetne učinke u vidu opće toksičnosti koja se manifestirala kao mala tjelesna težina koja može narušiti žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

Nalazi na testisima i učinci na spermiju opaženi u ispitivanjima na životinjama ukazuju na to da bi belumosudil mogao narušiti mušku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

REZUROCK malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Može izazvati umor ili omaglicu (vidjeti dio 4.8). Ako se u bolesnika jave simptomi povezani s liječenjem, ne preporučuje se da upravljaju vozilima niti rade sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su umor (20,2%), proljev (12,8%), mučnina (11,7%), glavobolja (10,6%), povraćanje (8,5%) te povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) (7,4%), povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) (5,3%) i povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze (GGT) (4,3%).

Najčešće nuspojave 3. ili 4. stupnja bile su pneumonija, hipoksija i proljev (svaka 2,1%).

Ozbiljne nuspojave bile su pneumonija (2,1%) te celulitis, infekcija debelog crijeva, periorbitalni celulitis, stafilokokna bakterijemija, infekcija gornjih dišnih putova, hipoksija, plućna embolija, proljev, mučnina, displazija jezika, povraćanje i sindrom višestruke organske disfunkcije (svaka 1,1%).

Najčešća nuspojava koja je dovela do trajnog prekida liječenja bila je mučnina (2,1%).

Nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene zabilježene su u 14,9% bolesnika, a uključivale su mučninu (2,1%) te gastroenteritis, infekciju debelog crijeva, periorbitalni celulitis, pneumoniju, povišene vrijednosti ALT-a, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi, povišene vrijednosti GGT-a, povišene vrijednosti prokalcitonina, proljev, povraćanje, umor, plućnu emboliju, neutropeniju, artralgiu, perifernu neuropatiju i bulozni dermatitis (svaka 1,1%).

Dugoročni podaci o sigurnosti nakon 12 mjeseci pokazali su da je 13,8% bolesnika liječenih dozom od 200 mg jedanput na dan imalo najmanje jednu nuspojavu povezanu s liječenjem. Najčešće opažene nuspojave povezane s liječenjem bile su proljev (4,3%), infekcije gornjih dišnih putova (2,1%), mučnina (2,1%) i smanjenje tjelesne težine (2,1%).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 2 navode se kategorije učestalosti za nuspojave prijavljene u svim otvorenim kliničkim ispitivanjima belumosudila u dozi od 200 mg jedanput na dan kod 94 bolesnika. Medijan trajanja liječenja iznosio je 9,18 mjeseci (raspon: 0,46 do 83,75 mjeseci).

Učestalost se definira kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave

Nuspojave	Kategorija učestalosti za sve stupnjeve težine	Svi stupnjevi (%)	3. - 4. stupanj (%)
Infekcije i infestacije			
infekcija gornjih dišnih putova	često	4 (4,3)	0
pneumonija	često	2 (2,1)	2 (2,1)
celulitis	često	2 (2,1)	1 (1,1)
gastroenteritis	često	1 (1,1)	0
infekcija debelog crijeva	često	1 (1,1)	0
nazofaringitis	često	1 (1,1)	0
periorbitalni celulitis	često	1 (1,1)	0
sinusitis	često	1 (1,1)	1 (1,1)
stafilokokna bakterijemija	često	1 (1,1)	0
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
anemija	često	3 (3,2)	0
neutropenija	često	1 (1,1)	1 (1,1)
Endokrini poremećaji			
hipotireoza	često	2 (2,1)	0
Poremećaji metabolizma i prehrane			
smanjen apetit	često	6 (6,4)	1 (1,1)

hiperglikemija	često	4 (4,3)	0
hipofosfatemija	često	2 (2,1)	0
hiperlipidemija	često	2 (2,1)	0
Poremećaji živčanog sustava			
glavobolja	vrlo često	10 (10,6)	0
periferna neuropatija	često	4 (4,3)	0
omaglica	često	2 (2,1)	0
parestezija	često	2 (2,1)	0
migrena	često	1 (1,1)	0
Krvožilni poremećaji			
hipertenzija	često	2 (2,1)	1 (1,1)
hipotenzija	često	1 (1,1)	1 (1,1)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
dispneja	često	6 (6,4)	1 (1,1)
kašalj	često	2 (2,1)	0
hipoksija	često	2 (2,1)	2 (2,1)
plućna embolija	često	2 (2,1)	1 (1,1)
Poremećaji probavnog sustava			
mučnina	vrlo često	11 (11,7)	1 (1,1)
proljevanje	vrlo često	12 (12,8)	2 (2,1)
povraćanje	često	8 (8,5)	1 (1,1)
konstipacija	često	5 (5,3)	1 (1,1)
bol u abdomenu	često	2 (2,1)	0
distenzija abdomena	često	2 (2,1)	0
nelagoda u abdomenu	često	2 (2,1)	0
displazija jezika	često	1 (1,1)	0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
pruritus	često	1 (1,1)	0
osip	često	1 (1,1)	0
bulozni dermatitis	često	1 (1,1)	0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
bol u leđima	često	3 (3,2)	0
mišićni spazam	često	2 (2,1)	0
artralgija	često	2 (2,1)	0
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
umor	vrlo često	19 (20,2)	1 (1,1)
periferni edem	često	3 (3,2)	0
pireksija	često	2 (2,1)	0
malaksalost	često	1 (1,1)	0
lokalizirani edem	često	1 (1,1)	0
sindrom višestruke organske disfunkcije	često	1 (1,1)	1 (1,1)
oticanje	često	1 (1,1)	0
Pretrage			
povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	često	7 (7,4)	1 (1,1)
povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	često	5 (5,3)	1 (1,1)
povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze	često	4 (4,3)	1 (1,1)

smanjenje tjelesne težine	često	3 (3,2)	0
povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	često	3 (3,2)	0
povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi	često	3 (3,2)	1 (1,1)
smanjen broj trombocita	često	2 (2,1)	0
povišene vrijednosti kreatinina u krvi	često	2 (2,1)	0
smanjen broj limfocita	često	2 (2,1)	0
smanjen broj leukocita	često	2 (2,1)	1 (1,1)
povišene vrijednosti konjugiranog biliruibna	često	1 (1,1)	0
povišene vrijednosti prokalcitonina	često	1 (1,1)	0

Opis odabranih nuspojava

Povišene vrijednosti jetrenih enzima

Povišene vrijednosti AST-a, ALT-a i GGT-a opažene su unutar prvih mjesec dana liječenja belumosudilom, da bi se nakon toga njihova incidencija smanjivala. Za preporučene prilagodbe doze nakon povišenja vrijednosti jetrenih enzima vidjeti dio 4.2. Za preporuke o praćenju vrijednosti jetrenih enzima vidjeti dio 4.4.

Hematološke reakcije

Anemija (bilo kojeg stupnja težine) zabilježena je u 12,5% bolesnika, dok se anemija ≥ 3 . stupnja javila u 4,2% bolesnika. Analiza objedinjenih podataka nije ukazala na dosljedne razlike u vremenu do prvog nastupa anemije između različitih doznih skupina. Incidencija anemije bila je najveća između 3 i < 6 mjeseci od početka liječenja. Jedini zabilježeni slučaj teške neutropenije javio se 253. dana, tj. približno 8 mjeseci nakon uvođenja liječenja belumosudilom. Za prilagodbe doze u slučaju nuspojava vidjeti dio 4.2.

Oštećenje bubrežne funkcije

Među bolesnicima s blagim i umjerenim kroničnim GVHD-om nije bilo razlika u učestalosti nuspojava s obzirom na bubrežnu funkciju (normalna funkcija odnosno blago ili umjereno oštećenje). Među bolesnicima s teškim kroničnim GVHD-om opažena je veća učestalost nuspojava u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije nego u onih s blagim oštećenjem ili normalnom bubrežnom funkcijom.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo s primjenom u adolescenata je ograničeno. Belumosudil su u sklopu ispitivanja KD025-213 primala ukupno tri adolescentna bolesnika (2 liječena dozom od 200 mg jedanput na dan i 1 liječen dozom od 200 mg dvaput na dan). Nakon stavljanja lijeka u promet i u sklopu programa milosrdne primjene belumosudil je primalo 112 adolescenata za koje su prijavljene informacije o sigurnosti. Najčešće prijavljene nuspojave bile su mučnina (4,6%) i glavobolja (2,8%). Sigurnosni profil belumosudila u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od ≥ 12 godina) s kroničnim GVHD-om odgovarao je poznatom sigurnosnom profilu tog lijeka u odraslih bolesnika s obzirom na vrstu, prirodu i težinu nuspojava.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nema poznatog protulijeka za predoziranje belumosudilom. Zdravim su se dobrovoljcima primjenjivale jednokratne doze do 1000 mg, koje su pokazale prihvatljivu podnošljivost. U slučaju

predoziranja bolesnika treba nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah uvesti sve odgovarajuće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA48

Mehanizam djelovanja

Belumosudil je selektivan inhibitor proteinske kinaze ROCK2 (od engl. *Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase-2*), koja posreduje u signalizaciji kojom se reguliraju funkcija imunskih stanica i fibrotički putevi.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

Pri izloženosti 2,2 puta većoj od maksimalne izloženosti koja se postiže primjenom odobrene preporučene doze belumosudil ne produljuje QT interval u klinički značajnoj mjeri.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje KD025-213

Ispitivanje KD025-213 bilo je otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 2 u kojem se belumosudil ispitivao za liječenje bolesnika s kroničnim GVHD-om. Odraslu populaciju predviđenu za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT) činilo je 156 bolesnika. U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici u dobi od 12 ili više godina koji su prethodno primili 2 - 5 linija sistemskog liječenja i kojima je bila potrebna dodatna terapija. Podobni bolesnici primali su stabilnu dozu kortikosteroida tijekom dva tjedna prije uključivanja u ispitivanje. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje belumosudila u peroralnoj dozi od 200 mg jedanput na dan ili 200 mg dvaput na dan. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su imali broj trombocita $< 50 \times 10^9/l$, apsolutan broj neutrofila $< 1,5 \times 10^9/l$, vrijednosti AST-a ili ALT-a $> 3 \times GGN$, vrijednost ukupnog bilirubina $> 1,5 \times GGN$, QTc(F) > 480 ms, eGFR < 30 ml/min/1,73 m² ili forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV₁) $\leq 39\%$.

Belumosudil se primjenjivao kao dodatak kontinuiranom liječenju standardnim terapijama za kronični GVHD, kao što su kortikosteroidi, inhibitori kalcineurina (ciklosporin ili takrolimus), sirolimus, izvantjelesna fotofereza i/ili topikalne ili inhalacijske terapije u skladu sa smjernicama pojedine zdravstvene ustanove ako su se pri uključivanju u ispitivanje te terapije primjenjivale u stabilnoj dozi/prema stabilnom rasporedu. U slučaju razbuktavanja kroničnog GVHD-a doza kortikosteroida mogla se privremeno povećati (do doze ekvivalentne dozi prednizona od 1 mg/kg na dan) tijekom najviše 6 tjedana. Primjena povećane doze kortikosteroida tijekom > 6 tjedana ili više od 2 epizode razbuktavanja kroničnog GVHD-a tijekom prvih 6 mjeseci liječenja belumosudilom smatrali su se terapijskim neuspjehom, kao i uvođenje nove sistemske terapije za kronični GVHD.

Među odraslim bolesnicima liječenima dozom od 200 mg jedanput na dan (N=78) medijan dobi iznosio je 53 godine (raspon: od 21 do 77 godina), 63% činili su muškarci, a 85% bijelci. Većina (73%) bolesnika imala je težak kronični GVHD, a njih 81% bilo je refraktorno na posljednju sistemsku terapiju koju su primali prije uključivanja u ispitivanje. Na početku ispitivanja zahvaćeni su organi bili koža (82%), zglobovi/fascija (77%), oči (73%), pluća (35%), usta (53%), jednjak (30%), gornji dio probavnog sustava (18%), donji dio probavnog sustava (9%) i jetra (13%). Kod 51% bolesnika bolest je zahvaćala četiri ili više organa. Najčešće istodobne sistemske terapije koje su bolesnici primali 1. dana 1. ciklusa u ispitivanju KD025-213 bili su kortikosteroidi, inhibitori kalcineurina (takrolimus ili ciklosporin), sirolimus, mofetilmikofenolat i izvantjelesna fotofereza. Medijan broja prethodnih linija sistemske terapije za kronični GVHD iznosio je 3,0. U ispitivanju su

sudjelovala i 2 adolescentna bolesnika u dobi od 12 odnosno 13 godina, koja su primala dozu od 200 mg jedanput na dan.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR), koja se definirala kao udio ispitanika koji su pri bilo kojoj ocjeni provedenoj nakon početka ispitivanja postigli potpun odgovor (engl. *complete response*, CR, tj. povlačenje svih manifestacija u svim organima ili sijelima bolesti) ili djelomičan odgovor (engl. *partial response*, PR, tj. poboljšanje u najmanje jednom organu ili sijelu bez progresije bolesti u ostalim organima ili sijelima) na temelju Usuglašanih kriterija za klinička ispitivanja kod kroničnog GVHD-a Nacionalnog instituta za zdravlje iz 2014. (engl. *National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD*). Sekundarne mjere ishoda uključivale su trajanje odgovora i vrijeme do postizanja odgovora. Odgovori (uključujući potpune odgovore) ostvareni su u svim zahvaćenim organima (koža, oči, usta, jednjak, gornji dio probavnog sustava, donji dio probavnog sustava, jetra, pluća i zglobovi/fascija). Rezultati za ORR i ključne sekundarne mjere ishoda prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3: Stopa najboljeg ukupnog odgovora i drugi rezultati za djelotvornost u odrasloj ITT populaciji

Varijabla	Belumosudil 200 mg jedanput na dan (N = 78)
Stopa ukupnog odgovora (%)	73,1
95% CI za ORR (%)	61,8; 82,5
Potpuni odgovor (%)	5,1
Djelomičan odgovor (%)	67,9
ORR nakon 6 mjeseci (%)	43,6
95% CI za ORR nakon 6 mjeseci (%)	32,4; 55,3
#Trajanje (primarnog) odgovora prema Kaplan-Meieru, medijan, tjedni (95% CI)	23,9 (11,43; 50,43)
Vrijeme do odgovora, medijan, tjedni (raspon)	4,43 (3,7; 80,1)

Kratice: CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; ORR = stopa ukupnog odgovora;

ND = nije dosegnuto; ITT = populacija predviđena za liječenje

Napomena: Završni datum prikupljanja podataka bio je 2. rujna 2022.

Napomena: Dvostrani, egzaktni interval pouzdanosti za ORR izračunat je Clopper-Pearsonovom metodom.

Napomena: Trajanje odgovora i vrijeme do postizanja odgovora ocjenjivali su se u populaciji bolesnika s odgovorom na liječenje. Postoci su se računali na temelju broja u ITT populaciji.

#Trajanje (primarnog) odgovora definira se kao vrijeme od prvog odgovora na liječenje do pogoršanja u odnosu na najbolji postignuti odgovor (npr. od potpunog do djelomičnog odgovora ili od djelomičnog odgovora do gubitka odgovora), uvođenja nove sistemske terapije ili smrti.

ORR se definira kao udio ispitanika koji su u bilo kojem trenutku postigli potpun odgovor (CR) ili djelomičan odgovor (PR) bez uvođenja nove sistemske terapije za kronični GVHD prema ocjeni ispitiivača na temelju Usuglašanih kriterija za klinička ispitivanja kod kroničnog GVHD-a Nacionalnog instituta za zdravlje iz 2014. godine.

Pedijatrijska populacija

U intervencijskim su kliničkim ispitivanjima ukupno 3 adolescentna bolesnika liječena belumosudilom u dozi od 200 mg jedanput na dan i u tih je bolesnika opažen odgovor na liječenje. Sigurnost i djelotvornost belumosudila u adolescenata u dobi od 12 do 18 godina podupiru dokazi iz ispitivanja KD025-213.

U ispitivanju KD025-213 dva su adolescentna bolesnika liječena belumosudilom u dozi od 200 mg jedanput na dan. Jedan od njih postigao je djelomičan odgovor. U tog je bolesnika vrijeme do postizanja odgovora iznosilo 53 dana, a trajanje odgovora 820 dana.

Prema procjenama utemeljenima na farmakokinetičkom modelu, očekuje se da će djelotvornost i

sigurnost ovog lijeka biti slične u adolescenata i odraslih bolesnika.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja belumosudila u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje kronične reakcije presatka protiv primatelja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Medijan vrijednosti T_{max} belumosudila u ispitivanjima je iznosio približno 3 sata. Nakon primjene jedne peroralne doze belumosudila od 200 mg srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti (postotni koeficijent varijacije, % CV) iznosila je 64% (17%).

Učinci hrane

U zdravih je ispitanika primjena jedne doze od 200 mg belumosudila uz visokokaloričan obrok s velikim udjelom masti (800 - 1000 kcal, pri čemu je približno 50% ukupne kalorijske vrijednosti obroka iz masti) povećala C_{max} belumosudila do vrijednosti 2,25 veće od one opažene nakon primjene lijeka natašte, a njegov AUC do vrijednosti 2 puta veće od one opažene nakon primjene lijeka natašte. Medijan T_{max} produljio se za 0,5 sati.

Prema populacijskom farmakokinetičkom modeliranju, srednja vrijednost AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže (% CV) u bolesnika s kroničnim GVHD-om koji su uzimali dozu od 200 mg jedanput na dan uz obrok iznosila je 18 800 (33%) h•ng/ml, dok je srednja vrijednost C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže iznosila 2230 (31%) ng/ml. Kod primjene jedanput na dan koncentracije belumosudila u stanju dinamičke ravnoteže postignute su uz omjer akumulacije od 1,2.

Distribucija

Prema populacijskom farmakokinetičkom modeliranju, farmakokinetika je opisana modelom s dva odjeljka, uz srednju vrijednost poluvremena distribucije od 1,57 h (78%). Srednja vrijednost (% CV) prividnog volumena distribucije belumosudila u središnjem odjeljku iznosila je 35,8 l (93%). U pripravcima *in vitro* vezanje lijeka za ljudski serumski albumin iznosilo je 99,9%, a vezanje za ljudski α 1-kiseli glikoprotein 98,6%.

Biotransformacija

U testovima *in vitro* za metabolizam belumosudila prvenstveno je bio odgovoran izoenzim 3A4 citokroma CYP (CYP3A4), premda su mu u manjoj mjeri pridonijeli i CYP2C8, CYP2D6 i UGT1A9.

Eliminacija

Rezultati populacijskog farmakokinetičkog modeliranja u bolesnika s kroničnim GVHD-om pokazali su da je srednja vrijednost (% CV) poluvremena eliminacije belumosudila iznosila 32,9 h (15%). Srednja vrijednost (% CV) prividnog klirensa belumosudila u bolesnika iznosila je 12,5 l/h (38%).

Rezultati ispitivanja masene bilance u ljudi pokazali su da se lijek izlučuje prvenstveno fecesom (85% doze). Od doze pronađene u fecesu 30% činio je ishodišni belumosudil. Manje od 5% doze pronađeno je u mokraći.

Linearnost/nelinearnost

U zdravih se ispitanika izloženost belumosudilu (C_{max} i AUC) naizgled povećava neznatno više nego proporcionalno dozi u rasponu doza od 20 do 500 mg jedanput na dan, ali manje nego proporcionalno dozi kod doza većih od 500 mg. U ispitanika s kroničnim GVHD-om povećanje izloženosti približno je proporcionalno dozi u rasponu doza od 200 do 400 mg.

Posebne populacije

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici belumosudila s obzirom na dob (20 - 77 godina), rasu, spol ili tjelesnu težinu (38,6 - 143 kg).

Oštećenje bubrežne funkcije

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici belumosudila među bolesnicima s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Primjena kod teškog oštećenja bubrežne funkcije nije se ispitivala.

Oštećenje jetrene funkcije

U Tablici 4 prikazane su promjene u izloženosti belumosudilu nakon primjene jedne doze od 200 mg među ispitanicima s različitim stupnjevima oštećenja jetrene funkcije prema Child-Pugh klasifikaciji kojima GVHD nije zahvaćao jetru u odnosu na ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom.

Tablica 4: Utjecaj različitih stupnjeva oštećenja jetrene funkcije na izloženost belumosudilu

Kategorija oštećenja jetrene funkcije	Promjene izloženosti belumosudilu u ispitanika s oštećenom u odnosu na one s normalnom jetrenom funkcijom			
	Ukupne koncentracije (nevezanog i vezanog lijeka)		Koncentracije nevezanog lijeka	
	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
Blago (Child-Pugh stadij A)	Povećanje za 1,2 puta	Povećanje za 1,4 puta	Smanjenje za 14%	Smanjenje za 19%
Umjereno (Child-Pugh stadij B)	Smanjenje za 6%	Povećanje za 1,5 puta	Smanjenje za 12%	Povećanje za 1,4 puta
Teško (Child-Pugh stadij C)	Povećanje za 1,3 puta	Povećanje za 4,2 puta	Povećanje za 5,4 puta	Povećanje za 16 puta

Pedijatrijska populacija

U tri adolescentna bolesnika za koja su bili dostupni oskudni farmakokinetički podaci nisu opaženi znakovi koji bi upućivali na razlike u farmakokinetici.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima ponovljenih doza toksičnost je opažena pri prosječnoj koncentraciji belumosudila u plazmi koja je bila slična ili niža od očekivane izloženosti u ljudi, dok je u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti toksičnost opažena pri izloženosti nižoj od one očekivane u ljudi.

Nema dokaza koji bi ukazivali na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije i genotoksičnosti *in vitro* i *in vivo*.

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima ponovljenih peroralnih doza provedenima na štakorima i psima nuspojave opažene u jednoj ili objema životinjskim vrstama uključivale su toksične učinke na probavni sustav (emeza,

rijetke stolice i/ili abnormalan crni sadržaj, pojačano lučenje slin), jetru (povišene vrijednosti jetrenih enzima, hipertrofija/povećana težina organa i kolestaza/upala), bubrege (povišene vrijednosti dušika iz ureje u krvi, promjene bubrežnih tubula, pigmentacija, nakupine proteina u epitelnim stanicama), hematopoetski i limfni sustav (regenerativna anemija, deplecija limfocita u slezeni i timusu) i reproduktivni sustav.

Poremećaj plodnosti

U mužjaka štakora i pasa toksični su učinci uključivali smanjenu težinu epididimisa i testisa povezanu s abnormalnim nalazima sperme, kao što su multifokalna obostrana degeneracija spermija u epididimisu i testisima te višejezgreni spermatidi u testisima, smanjena pokretljivost i broj spermija. U ispitivanjima ponovljenih doza te su promjene bile reverzibilne u pasa, ali nisu bile u potpunosti reverzibilne u štakora.

U ženki štakora opažena je smanjena težina maternice koja je bila u korelaciji s hipoplazijom maternice/cerviksa i smanjenim razvojem folikula u jajnicima kao posljedicom smanjenja tjelesne težine. Te su promjene bile reverzibilne.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Štetni učinci opaženi u ženki štakora (kojima se primjenjivao belumosudil ili onih koje nisu primale belumosudil, ali su parene s mužjacima koji su ga primali) uključivali su povećan gubitak ploda prije ili nakon implantacije, smanjen broj vijabilnih zametaka i malformacije ploda, uključujući nedostatak anusa i repa, omfalokelu i kupolast oblik glave.

U kunića su opaženi toksični učinci na majku i embriofetalni razvoj (uključujući spontani pobačaj, povećan gubitak ploda nakon implantacije, smanjen postotak živih plodova i smanjenu težinu ploda te skeletne/vanjske malformacije).

Kancerogenost

Nisu prijavljeni kancerogeni učinci u transgeničnih miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca načinjena od polietilena velike gustoće (HDPE), s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i silikagelom kao sredstvom za sušenje.

Veličine pakiranja: 28 ili 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 201/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Radi potvrde djelotvornosti i sigurnosti lijeka Rezurock u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg) s kroničnim GVHD-om kad drugi lijekovi odobreni za primjenu kod kroničnog GVHD-a imaju ograničenu kliničku korist ili nisu pogodni, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predat će finalne rezultate ispitivanja EFC22965 – randomiziranog, otvorenog, multicentričnog ispitivanja faze III radi ocjene belumosudila u odnosu na najbolju dostupnu terapiju prema dogovorenom protokolu.	4. kvartal 2029.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

REZUROCK 200 mg filmom obložene tablete
belumosudil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg belumosudila u obliku belumosudilmesilata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rezurock 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

REZUROCK 200 mg filmom obložene tablete
belumosudil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg belumosudila u obliku belumosudilmesilata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2015/001 28 tableta

EU/1/26/2015/002 30 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Rezurock 200 mg filmom obložene tablete belumosudil

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Rezurock i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rezurock
3. Kako uzimati Rezurock
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rezurock
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rezurock i za što se koristi

Rezurock sadrži djelatnu tvar belumosudil, koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju imunosupresivi.

Rezurock se koristi za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg) koji imaju kroničnu reakciju presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD) u slučajevima kad druge mogućnosti liječenja imaju ograničenu kliničku korist, nisu prikladne ili su iscrpljene.

Kronični GVHD može se javiti tjednima ili mjesecima nakon presađivanja koštane srži ili matičnih (krvotvornih) stanica, a radi se o stanju kod kojega presađene stanice darivatelja (presadak) napadaju tijelo (primatelja), uzrokujući pritom upalu i oštećenje brojnih organa poput kože, jetre ili probavnog sustava.

Djelatna tvar u lijeku Rezurock, belumosudil, djeluje tako da blokira enzim (protein) koji se zove ROCK2, a koji sudjeluje u radu imunskog sustava (prirodnog obrambenog sustava tijela). Na taj način smanjuje upalu i daljnje oštećenje organa.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rezurock

Nemojte uzimati Rezurock

- ako ste alergični na belumosudil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni ili ako dojite
- ako imate teških jetrenih tegoba iako Vam GVHD ne zahvaća jetru

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenoga na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što uzmete Rezurock.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Rezurock:

- ako ste trudni ili planirate zatrudnjati, jer Rezurock može naškoditi nerođenom djetetu (pogledajte odlomak „Trudnoća, dojenje, plodnost i kontracepcija“)
- ako dojite ili planirate dojiti, jer bi Rezurock mogao uzrokovati ozbiljne nuspojave u dojenčeta (pogledajte odlomak „Trudnoća, dojenje, plodnost i kontracepcija“)
- ako imate bilo kakvih jetrenih tegoba. Prije i tijekom liječenja lijekom Rezurock morat ćete raditi krvne pretrage, uključujući one kojima se provjerava rad jetre.
- ako uzimate druge lijekove (pogledajte odlomak „Drugi lijekovi i Rezurock“)

Djeca

Rezurock se ne smije davati djeci mlađoj od 12 godina ili tjelesne težine manje od 40 kg jer se nije ispitivao u tim skupinama.

Drugi lijekovi i Rezurock

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Rezurock može utjecati na djelovanje drugih lijekova, a i drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Rezurock.

Osobito je važno da obavijestite liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova jer će Vam liječnik možda morati promijeniti dozu tih lijekova ili dozu lijeka Rezurock.

Sljedeći bi lijekovi mogli smanjiti učinkovitost lijeka Rezurock jer smanjuju njegovu količinu u krvi:

- rifampicin (koristi se za liječenje tuberkuloze)
- inhibitori protonske pumpe, primjerice omeprazol ili rabeprazol (koriste se za smanjenje proizvodnje želučane kiseline)
- drugi lijekovi koji smanjuju količinu želučane kiseline (koriste se za smanjenje proizvodnje želučane kiseline)

Rezurock bi mogao povećati rizik od nuspojava sljedećih lijekova jer povećava njihovu količinu u krvi:

- statini, primjerice rosuvastatin (koriste se za snižavanje razine kolesterola)
- dabigatran (koristi se za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka)
- raltegravir (koristi se za liječenje HIV-a)
- sirolimus ili takrolimus (koriste se za sprječavanje reakcije presatka protiv primatelja)

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenoga na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego uzmete Rezurock.

Dok se liječite lijekom Rezurock, nikad ne smijete početi uzimati neki novi lijek prije nego što se posavjetujete s liječnikom. To uključuje lijekove koje ste dobili na recept i one koje ste nabavili bez recepta, kao i biljne ili alternativne lijekove.

Vodite popis svih lijekova koje uzimate kako biste ga mogli pokazati liječniku i ljekarniku kad dobijete neki novi lijek.

Rezurock s hranom

Rezurock se mora uzimati s hranom. Pogledajte dio 3.

Trudnoća, dojenje, plodnost i kontracepcija

Odmah obavijestite svog liječnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili dojite. Ako planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Nemojte uzimati Rezurock tijekom trudnoće jer on može naškoditi nerođenom djetetu. Liječnik će provjeriti jeste li trudni prije nego što započnete liječenje. Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Rezurock, odmah se obratite liječniku.

Kontracepcija

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, liječnik će provjeriti jeste li trudni prije nego što započnete liječenje lijekom Rezurock. Naime, Rezurock može naškoditi nerođenom djetetu. Morate koristiti pouzdanu i visokoučinkovitu metodu kontracepcije (kontrola začeca) tijekom liječenja lijekom Rezurock i još najmanje tjedan dana nakon uzimanja posljednje doze.

Ako ste muškarac i imate partnericu koja može zatrudnjeti, Vaša partnerica treba izbjegavati trudnoću dok se liječite lijekom Rezurock. Morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Rezurock i još najmanje tjedan dana nakon uzimanja posljednje doze.

Pitajte liječnika koje bi metode kontracepcije bile prikladne za Vas dok se liječite lijekom Rezurock.

Dojenje

Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Rezurock i još najmanje tjedan dana nakon uzimanja posljednje doze. Rezurock može naškoditi dojenčetu.

Plodnost

Prema podacima iz ispitivanja na životinjama, Rezurock može uzrokovati privremenu neplodnost.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako nakon uzimanja lijeka Rezurock osjetite umor ili omaglicu, nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima.

Rezurock sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Rezurock

Uvijek uzmite Rezurock točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza za odrasle i adolescente (u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg) je jedna tableta (koja sadrži 200 mg belumosudila) koja se uzima kroz usta jedanput na dan, svaki dan u isto vrijeme.

Tabletu uzmite uz obrok i progutajte je cijelu s čašom vode.

Liječnik će Vam možda povećati dozu lijeka Rezurock ako uzimate i neke druge lijekove koji mogu utjecati na djelovanje belumosudila.

Ovisno o tome kako podnosite liječenje, liječnik će Vam možda reći da privremeno ili trajno prestanete uzimati Rezurock.

Trajanje liječenja

Liječenje trebate nastaviti sve dok Vam liječnik ne kaže da prestanete uzimati lijek.

Ako uzmete više lijeka Rezurock nego što ste trebali

Ako uzmete previše lijeka Rezurock, odmah se javite svom liječniku ili otiđite u najbližu bolnicu. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Rezurock

Ako propustite dozu lijeka Rezurock, uzmite je čim se sjetite istoga dana, ali samo ako:

- uzimate Rezurock jedanput na dan, a prošlo je manje od 12 sati otkad ste trebali uzeti dozu
- uzimate Rezurock dvaput na dan, a prošlo je manje od 6 sati otkad ste trebali uzeti dozu

Nakon što uzmete propuštenu dozu, sljedeću dozu lijeka Rezurock uzmite u uobičajeno vrijeme.

Propuštenu dozu lijeka Rezurock ne smijete uzeti ako:

- uzimate Rezurock jedanput na dan, a prošlo je više od 12 sati otkad ste trebali uzeti dozu
- uzimate Rezurock dvaput na dan, a prošlo je više od 6 sati otkad ste trebali uzeti dozu

U tim slučajevima preskočite propuštenu dozu, a sljedeću dozu lijeka Rezurock uzmite u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka Rezurock

Ako povratite nakon što uzmete Rezurock, nemojte uzeti dodatnu dozu. Uzmite sljedeću dozu lijeka Rezurock u uobičajeno vrijeme.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih čestih ozbiljnih nuspojava (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- kašalj, bol u prsnom košu, nedostatak zraka i vrućicu. To bi mogli biti simptomi upale pluća.
- osjećaj da ne možete normalno disati ili misliti. To bi mogli biti simptomi hipoksije (niske razine kisika).
- upalu potkožnog tkiva. To bi mogao biti simptom celulitisa.
- bol u truhu, proljev i vrućicu. To bi mogli biti simptomi infekcije debelog crijeva.
- upalu koja zahvaća očne vjeđe i okolnu kožu. To to bi mogli biti simptomi periorbitalnog celulitisa.
- vrućicu, zimicu i nizak krvni tlak. To bi mogli biti simptomi stafilokokne bakterijemije (infekcije krvotoka).
- prehladu, infekciju nosa ili grla (gornjih dišnih putova)
- nedostatak zraka i bol u prsnom košu. To bi mogli biti simptomi plućne embolije (ugruška u krvnim žilama pluća).
- proljev
- mučninu
- ranice na jeziku koje ne cijele mogu upućivati na prisutnost abnormalnih stanica (koje mogu postati kancerozne). To bi mogli biti simptomi displazije jezika.
- povraćanje
- izrazitu slabost, povraćanje, vrućicu, zimicu, smetenost i ubrzane otkucaje srca. Ti bi simptomi mogli ukazivati na to da dva ili više organskih sustava ne mogu zadovoljiti potrebe Vašeg tijela (sindrom višestruke organske disfunkcije).

Ostale nuspojave

U nastavku su navedene druge moguće nuspojave. Obavijestite svog liječnika ako te nuspojave postanu teške.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- izrazit umor

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- nedovoljno aktivna štitnjača (hipotireoza)
- smanjen apetit
- visoke razine šećera u krvi (hiperglikemija)
- niske razine fosfata u krvi (hipofosfatemija)
- visoke razine masti u krvi (hiperlipidemija)
- oštećenje živaca u rukama i nogama (periferna neuropatija)
- omaglica
- osjeti kao što su utrnulost, trnci i bockanje (parestezija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- iznenadan nedostatak zraka ili otežano disanje (dispneja)
- kašalj
- zatvor
- bol u trbuhu (abdomenu)
- oticanje trbuha
- nelagoda u trbuhu
- bol u leđima
- mišićni grčevi
- bol u zglobovima (artralgija)
- oticanje, naročito gležnjeva i stopala (periferni edem)
- vrućica
- odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije
- gubitak tjelesne težine
- povišene razine kreatin fosfokinaze, enzima (proteina) koji se oslobađa u krv uslijed oštećenja mišića
- snižene razine krvnih pločica, sastavnice krvi koja pridonosi zgrušavanju
- povišene razine kreatinina, koje ukazuju na pogoršanje bubrežnih tegoba
- smanjen broj limfocita, jedne vrste bijelih krvnih stanica
- smanjen broj bijelih krvnih stanica
- bol u trbuhu, proljev, vrućica; to bi mogli biti simptomi gastroenteritisa
- upala nosa i grla
- sinusna infekcija
- glavobolja (migrena)
- nizak krvni tlak
- svrbež
- osip
- upala kože praćena velikim mjehurima (bulozni dermatitis)
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- lokalno oticanje
- žuta boja kože i očiju (povišene vrijednosti konjugiranog bilirubina)
- povišene vrijednosti prokalcitonina, proteina u krvi koji je biljeg infekcije

U slučaju pojave određenih nuspojava liječnik će Vam možda promijeniti dozu lijeka Rezurock, privremeno odgoditi njegovu primjenu ili trajno prekinuti liječenje.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rezurock

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rezurock sadrži

Djelatna tvar je belumosudil (u obliku mesilata). Jedna tableta sadrži 200 mg belumosudila.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, hipromeloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid.

Ovojnica tablete: poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol (E1521), talk (E553b), žuti željezov oksid (E172).

Kako Rezurock izgleda i sadržaj pakiranja

Rezurock filmom obložene tablete su svijetložute do žute ovalne tablete s oznakom „KDM“ na jednoj i „200“ na drugoj strani.

Rezurock dolazi u plastičnoj bočici sa zatvaračem sigurnim za djecu, u pakiranju koje sadrži 28 ili 30 filmom obloženih tableta. Bočica sadrži sredstvo za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>

Prilog IV.

Zaključci Europske agencije za lijekove o davanju uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.