

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

REZUROCK 200 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg belumoszudilt tartalmaz (belumoszudil-mezilát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Halványsárga vagy sárga színű, ovális alakú,  $7,4 \times 14,8$  mm-es tabletták, egyik oldalán „KDM”, másik oldalán „200” jelzéssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A REZUROCK krónikus graft-versus-host betegségben (chronic graft-versus-host disease; cGvHD) szenvedő, 12 éves vagy idősebb, legalább 40 kg testtömegű, olyan gyermekek és serdülők vagy felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél az egyéb kezelési lehetőségek klinikai előnye korlátozott, számukra nem megfelelőek vagy több kezelési lehetőség már nem elérhető.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a cGvHD kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

#### Adagolás

Az ajánlott dózis 200 mg naponta egyszer szájon át, étkezés közben.

A kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig ajánlott folytatni.

A kezelés megkezdése előtt teljes vérképet és májfunkciós vizsgálatokat kell végezni (lásd 4.4 pont). A belumoszudil alkalmazásának megkezdéséről hozott döntésnek a laboratóriumi eredmények szoros monitorozásán és klinikai értékelésén kell alapulnia olyan betegeknél, akiknél a vérlemezkesszám  $<50 \times 10^9/l$  vagy az abszolút neutrofilszám  $<1,5 \times 10^9/l$ .

#### *Dózismódosítás mellékhatások esetén*

Májfunkciós vizsgálatokat a kezelés teljes időtartama alatt legalább havonta kell végezni (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások esetén ajánlott dózismódosításokat az 1. táblázat tartalmazza.

### 1. táblázat: Ajánlott dózismódosítás mellékhatások esetén

Mellékhatás	Súlyosság*	Dózismódosítás
Hepatotoxicitás	3. fokú GPT- vagy GOT-szint-emelkedés ( $>5-20 \times \text{ULN}$ ) vagy 2. fokú bilirubinszint-emelkedés ( $>1,5-3 \times \text{ULN}$ )	Függesse fel a kezelést, amíg a mellékhatás $\leq 1$ . fokúra javul, majd folytassa a belumoszudil-kezelést az ajánlott dózissal és ellenőrizze a laboratóriumi leleteket toxicitás szempontjából.
	4. fokú GPT- vagy GOT-szint-emelkedés ( $>20 \times \text{ULN}$ ) vagy $\geq 3$ . fokú bilirubinszint-emelkedés ( $>3 \times \text{ULN}$ )	Végleg állítsa le a kezelést.
Egyéb mellékhatások (lásd 4.8 pont)	3. fokú	Függesse fel a kezelést, amíg a mellékhatás $\leq 1$ . fokúra javul, majd folytassa a belumoszudil-kezelést az ajánlott dózissal és monitorozza a beteget a toxicitás szempontjából.
	4. fokú	Végleg állítsa le a kezelést.

GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; ULN (upper limit of normal) = normálérték felső határa

\*Az 1. fokú enyhe, a 2. fokú közepesen súlyos, a 3. fokú súlyos, a 4. fokú életveszélyes. A toxicitási fokozatok összhangban vannak a National Cancer Institute nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológiájának 4.03-as verziójával (NCI-CTCAE v4.03).

#### *Dózismódosítások gyógyszerkölcsonhatások miatt*

Az erős CYP3A4-induktorok és protonpumpagátlók csökkentik a belumoszudil-expozíciót (lásd 4.5 pont).

#### *Erős CYP3A-induktorok*

Erős CYP3A-induktorokkal egyidejűleg alkalmazva az ajánlott dózis 200 mg naponta kétszer, étkezés közben.

#### *Protonpumpagátlók*

Protonpumpagátlókkal egyidejűleg alkalmazva az ajánlott dózis 200 mg naponta kétszer, étkezés közben.

#### Késve alkalmazott vagy kihagyott dózis

Késve alkalmazott vagy kihagyott dózis esetén:

A dózist a lehető leghamarabb, ugyanazon a napon kell bevenni:

- napi egyszeri adagolásnál, ha a 200 mg-os dózist legfeljebb 12 órával korábban kellett volna bevenni; VAGY
- napi kétszeri adagolásnál, ha a 200 mg-os dózist legfeljebb 6 órával korábban kellett volna bevenni (lásd 4.5 pont).

A következő dózist a szokásos adagolási rend szerinti időpontban kell bevenni.

A dózist nem szabad bevenni:

- napi egyszeri adagolásnál, ha a dózist több mint 12 órával korábban kellett volna bevenni; VAGY
- napi kétszeri adagolásnál, ha a dózist több mint 6 órával korábban kellett volna bevenni (lásd 4.5 pont).

A következő dózist a szokásos adagolási rend szerinti időpontban kell bevenni.

Ha a beteg egy dózis bevétele után hány, a következő dózist a szokásos időpontban kell bevenni.

Kihagyott dózis esetén a beteget utasítani kell, hogy ne vegyen be további dózisokat a kihagyott dózis pótlására.

### Különleges betegcsoportok

#### *Májkárosodás*

Súlyos (Child–Pugh C stádiumú) fokú májkárosodásban szenvedő, de a májat érintő GvHD-ben nem szenvedő betegeknél az alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Közepesen súlyos fokú májkárosodásban (Child–Pugh B stádium) szenvedő, de a májat érintő GvHD-ben nem szenvedő betegeknél az alkalmazás nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh A stádium) a belumoszudil alkalmazásakor dózismódosítás nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance  $\geq 30$  ml/perc) betegeknél dózismódosítás nem ajánlott.

Súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegekre (kreatinin-clearance  $< 30$  ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialíziskezelésben részesülő betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.2 pont). A betegeket gondosan monitorozni kell a biztonságosság és hatásosság tekintetében a belumoszudil-kezelés során.

#### *Idősek ( $\geq 65$ év)*

Az idős betegeknél további dózismódosítás nem ajánlott (lásd 5.1 és 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A REZUROCK biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél és 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A filmtablettákat naponta körülbelül ugyanabban az időben, étkezés közben, vízzel kell bevenni (lásd 5.2 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh C stádium), de májat érintő GvHD-ben nem szenvedő betegek (lásd 5.2 pont).

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Fogamzóképes nők

A kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a fogamzóképes nők terhességi státuszát és nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a belumoszudil-kezelés alatt és a belumoszudil utolsó dózisa után még legalább egy hétig.

Ha a kezelés alatt terhesség következik be, egyéni előny/kockázat értékelést kell végezni, és a beteggel részletesen át kell beszélni a magzatot érintő lehetséges kockázatokat (lásd 4.6 pont). A beteget tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges veszélyekről.

#### Férfi betegek, akiknek fogamzóképes nőpartnere van

Azokat a belumoszudillal kezelt férfi betegeket, akiknek fogamzóképes nőpartnere van, tájékoztatni kell arról, hogy nőpartnerüknek kerülnie kell a teherbeesést, és a férfiakat tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról.

A férfi betegeknek, akiknek fogamzóképes nőpartnere van, nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a belumoszudil-kezelés alatt és a belumoszudil utolsó dózisa után még egy hétig (lásd 4.6 pont).

#### Szoptatás

A kezelés alatt és az utolsó dózis után még legalább egy hétig a szoptatást fel kell függeszteni (lásd 4.6 pont).

#### Termékenység

A patkányokkal és kutyákkal végzett állatkísérletekben megfigyelt hereelváltozások és a spermiumokra gyakorolt hatások alapján a belumoszudil károsíthatja a férfiak termékenységét (lásd 4.6 pont).

#### Hepatotoxicitás

A klinikai vizsgálatok során a májenzimek emelkedését figyelték meg, általában a kezelés korai szakaszában. A májenzimszintek növekedésének incidenciája ezután csökkent (lásd 4.8 pont). Májfunkciós vizsgálatokat kell végezni a kezelés megkezdése előtt, majd ezt követően havonta. 2. fokú vagy súlyosabb toxicitás esetén pedig a dózist módosítani kell (lásd 4.2 pont).

#### CYP3A4- és P-gp-szubsztrátok

A belumoszudil egyaránt inhibitora a CYP3A4-nek és a P-gp-nek. A belumoszudil egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek mind a CYP3A4, mind pedig a P-gp szubsztrátjai (pl. takrolimusz, sziirolimusz), növelheti ezen szubsztrátok koncentrációját (lásd 4.5 pont). Ezért dózismódosításokra lehet szükség az adott gyógyszerek alkalmazási előírásainak megfelelően. Az egyensúlyi állapot eléréséig szoros terápiás gyógyszer-szint-monitorozás ajánlott.

#### Segédanyagokkal kapcsolatos információ

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

#### A CYP3A-induktorok hatása a belumoszudilra

A rifampicin (erős CYP3A4-induktor) több dózisának egyidejű alkalmazása 59%-kal csökkentette a belumoszudil  $C_{max}$ -ot és 72%-kal az AUC-t. Az erős CYP3A4-induktorok (pl. karbamazepin, fenitoin, rifampicin [rifampin], közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) és a belumoszudil együttes

alkalmazása csökkentheti a belumoszudil-expozíciót, ami csökkentheti a hatásosságot. Erős CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazás nem ajánlott. Ha mégis egyidejű alkalmazásra van szükség, akkor a belumoszudil dózisát naponta kétszer 200 mg-ra kell emelni. Az erős CYP3A-induktor utolsó alkalmazását követően ajánlott 1 napon belül visszatérni a napi egyszeri 200 mg belumoszudil adagolásra.

A közepesen erős CYP3A4-induktorokkal, pl. az efavirenzzel történő egyidejű alkalmazásnak várhatóan csökkent hatása van a belumoszudilra az erős CYP3A4-induktorok hatásához képest. A közepesen erős CYP3A4-induktorok és a belumoszudil együttes alkalmazása csökkentheti a belumoszudil-expozíciót. Dózismódosítás nem ajánlott.

#### A protonpumpagátlók hatása a belumoszudilra

A rabeprazol többszöri dózisának egyidejű alkalmazása 87%-kal csökkentette a belumoszudil  $C_{max}$ -ot és 80%-kal az AUC-t. Az omeprazol többszöri dózisának egyidejű alkalmazása 68%-kal csökkentette a belumoszudil  $C_{max}$ -ot és 47%-kal az AUC-t. A protonpumpagátlók és a belumoszudil együttes alkalmazása csökkentheti a belumoszudil-expozíciót, ami csökkentheti a hatásosságot, ezért a belumoszudil dózisát naponta kétszer 200 mg-ra kell emelni.

#### Egyéb gyomorsavcsökkentő gyógyszerek hatása a belumoszudilra

A belumoszudil és a nem protonpumpagátló típusú gyomorsavcsökkentő gyógyszerek (pl.  $H_2$ -receptor-antagonisták és antacidumok) egyidejű alkalmazása csökkentheti a belumoszudil-expozíciót. Dózismódosítás nem ajánlott. A belumoszudil a gyomorsavcsökkentő gyógyszer előtt 2 órával vagy utána 12 órával ajánlott bevenni.

#### A belumoszudil hatása más gyógyszerekre

A belumoszudil az OATP1B1 és a BCRP inhibitora. A (naponta egyszer 200 mg) belumoszudil egyidejű alkalmazása 4,4-szeresére növelte a rozuvasztatin (OATP1B1- és BCRP-szubsztrát) AUC-értékét, és 3,6-szeresére a  $C_{max}$ -értékét. A belumoszudil és az olyan OATP1B1 és BCRP-szubsztrátok együttes alkalmazása, amelyek koncentrációjának változása súlyos toxicitáshoz vezethet, nem ajánlott. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, az OATP1B1- és a BCRP-szubsztrát-dózis(oka)t csökkenteni kell az adott gyógyszer kisériatának megfelelően.

A belumoszudil a P-gp inhibitora. A (naponta egyszer 200 mg) belumoszudil egyidejű alkalmazása 2,1-szeresére növelte a dabigatrán (P-gp-szubsztrát) AUC-értékét, és 2,4-szeresére a  $C_{max}$ -értékét. A belumoszudil és az olyan P-gp-szubsztrátok egyidejű alkalmazása, amelyeknél a kis koncentrációváltozások súlyos toxicitáshoz vezethetnek, nem ajánlott. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a P-gp-szubsztrát-dózis(oka)t csökkenteni kell az adott gyógyszer kisériatának megfelelően.

A belumoszudil az UGT1A1 inhibitora. A (naponta egyszer 200 mg) belumoszudil és a raltegravir (UGT1A1-szubsztrát) együttes alkalmazása 40%-kal csökkentette a raltegravir-glükuronid expozícióját. Nem ajánlott a belumoszudil egyidejű alkalmazása olyan érzékeny UGT1A1-szubsztrátokkal, amelyeknél a kis koncentrációváltozások súlyos toxicitáshoz vezethetnek. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, az UGT1A1-szubsztrát-dózis(oka)t csökkenteni kell az adott gyógyszer kisériatának megfelelően.

#### CYP1A2-, CYP2C19- és CYP3A4-szubsztrátok

*In vitro* vizsgálati eredmények kimutatták, hogy a belumoszudil a CYP1A2 és a CYP3A4/5 enzim reverzibilis és időfüggő inhibitora és a CYP2C19 enzim időfüggő inhibitora.

Nem zárható ki ezeknek a CYP enzimeknek a klinikai gátlása belumoszudil jelenlétében az ajánlott, napi egyszer 200 mg dózis mellett. Nem ajánlott a belumoszudil egyidejű alkalmazása ezen enzimek olyan érzékeny szubsztrátjaival, amelyeknél a kis koncentrációváltozások súlyos toxicitáshoz

vezethetnek. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a szubsztrátdózis(oka)t csökkenteni kell az adott gyógyszer kísérőiratainak megfelelően.

#### *Takrolimusz és szirolimusz*

A belumoszudil mind a CYP3A4, mind pedig a P-gp inhibitora. A belumoszudil egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek mind CYP3A4-, mind pedig P-gp-szubtrátok (pl. takrolimusz, szirolimusz), jelentősen növelheti ezen szubsztrátok koncentrációját. Az egyensúlyi állapot eléréséig szoros terápiás gyógyszer-szint-monitorozás ajánlott (lásd 4.4 pont).

#### Gyermekek és serdülők.

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes nőknek nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a belumoszudil-kezelés alatt és a belumoszudil utolsó dózisa után még legalább egy hétig (lásd 4.4 és 5.3 pont).

Azon férfi betegeknek, akiknek fogamzóképes nőpartnere van, nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a belumoszudil-kezelés alatt és a belumoszudil utolsó dózisa után még egy hétig (lásd 4.4 pont).

#### Terhesség

A belumoszudil terhes nőknél történő alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre adatok.

Az állatkísérletek reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A REZUROCK ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). A REZUROCK alkalmazása nem ajánlott azoknál a fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak nagy hatékonyságú fogamzásgátlást.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a belumoszudil vagy metabolitjai kiválasztódnak-e az állati vagy humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőt érintő kockázat nem zárható ki. A szoptatás ellenjavallt (lásd 4.3 pont) a REZUROCK-kezelés alatt és az utolsó dózis után még legalább egy hétig (lásd 4.4 pont).

#### Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a belumoszudil nők és férfiak termékenységre gyakorolt lehetséges hatásainak meghatározására.

Patkányokon végzett ismételt dózisú toxicitásvizsgálatok során általános toxicitási nemkívánatos hatásokat – melyek alacsony testtömegként nyilvánulnak meg, és a női termékenység károsodásához vezethetnek – mutattak ki (lásd 5.3 pont).

Állatkísérletekben megfigyelt hereelváltozások és a spermiumokra gyakorolt hatások alapján a belumoszudil károsíthatja a férfiak termékenységét (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A REZUROCK kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Kimerültséget vagy szédülést okozhat (lásd 4.8 pont). A gépjárművezetés és a gépek kezelése nem ajánlott, ha a betegek hasonló tüneteket tapasztalnak.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások a kimerültség (20,2%), a hasmenés (12,8%), a hányinger (11,7%), a fejfájás (10,6%), a hányás (8,5%) és a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT) emelkedése (7,4%), a glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT) emelkedése (5,3%) és a gamma-glutamil-transzferáz-szint (GGT) emelkedése (4,3%) voltak.

A leggyakoribb 3. vagy 4. fokú mellékhatás a pneumonia, a hypoxia és a hasmenés volt (mindegyik 2,1%).

Súlyos mellékhatás a pneumonia (2,1%), valamint a cellulitis, a vastagbélfertőzés, a periorbitalis cellulitis, a *Staphylococcus* okozta bacteraemia, a felső légúti fertőzés, a hypoxia, a tüdőembólia, a hasmenés, a hányinger, a nyelv dysplasia, a hányás, és a többszervi diszfunkciós szindróma (mindegyik 1,1%) volt.

A kezelés megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatás a hányinger volt (2,1%).

A betegek 14,9%-ánál fordultak elő a kezelés megszakításához vezető mellékhatások, amelyek a következők voltak: hányinger (2,1%), gastroenteritis, vastagbélfertőzés, periorbitalis cellulitis, pneumonia, emelkedett GPT-szint, emelkedett vér-kreatinfoszfokináz-szint, emelkedett GGT-szint, emelkedett procalcitonin-szint, hasmenés, hányás, kimerültség, tüdőembólia, neutropenia, arthralgia, perifériás neuropathia és dermatitis bullosa (mindegyik 1,1%).

A 12 hónapon túli hosszú távú biztonságossági adatok azt mutatták, hogy a naponta egyszer 200 mg-ot kapó csoportban a betegek 13,8%-ánál fordult elő legalább egy, a készítmény alkalmazásával összefüggő mellékhatás. A leggyakrabban megfigyelt, a készítmény alkalmazásával összefüggő mellékhatás a hasmenés (4,3%), a felső légúti fertőzések (2,1%), a hányinger (2,1%) és a testtömegcsökkenés (2,1%) volt.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat a naponta egyszer 200 mg belumoszudillal végzett összes, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban, 94 betegnél jelentett mellékhatás gyakorisági kategóriáit ismerteti. A kezelés medián időtartama 9,18 hónap volt (tartomány: 0,46–83,75 hónap).

Gyakoriságuk meghatározása a következő kategóriák szerint történt: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

### 2. táblázat: Mellékhatások

Mellékhatások	Mindegyik súlyossági fokra vonatkozó gyakorisági kategória	Mindegyik súlyossági fok (%)	3-4. fokú (%)
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>			
Felső légúti fertőzés	Gyakori	4 (4,3)	0
Pneumonia	Gyakori	2 (2,1)	2 (2,1)
Cellulitis	Gyakori	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastroenteritis	Gyakori	1 (1,1)	0
Vastagbélfertőzés	Gyakori	1 (1,1)	0

Mellékhatások	Mindegyik súlyossági fokra vonatkozó gyakorisági kategória	Mindegyik súlyossági fok (%)	3-4. fokú (%)
Nasopharyngitis	Gyakori	1 (1,1)	0
Periorbitalis cellulitis	Gyakori	1 (1,1)	0
Sinusitis	Gyakori	1 (1,1)	1 (1,1)
<i>Staphylococcus</i> okozta bacteraemia	Gyakori	1 (1,1)	0
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Anaemia	Gyakori	3 (3,2)	0
Neutropenia	Gyakori	1 (1,1)	1 (1,1)
<b>Endokrin betegségek és tünetek</b>			
Hypothyreosis	Gyakori	2 (2,1)	0
<b>Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>			
Csökkent étvágy	Gyakori	6 (6,4)	1 (1,1)
Hyperglykaemia	Gyakori	4 (4,3)	0
Hypophosphataemia	Gyakori	2 (2,1)	0
Hyperlipidaemia	Gyakori	2 (2,1)	0
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Fejfájás	Nagyon gyakori	10 (10,6)	0
Perifériás neuropathia	Gyakori	4 (4,3)	0
Szédülés	Gyakori	2 (2,1)	0
Paraesthesia	Gyakori	2 (2,1)	0
Migrén	Gyakori	1 (1,1)	0
<b>Érbetegségek és tünetek</b>			
Hypertensio	Gyakori	2 (2,1)	1 (1,1)
Hypotensio	Gyakori	1 (1,1)	1 (1,1)
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>			
Dyspnoe	Gyakori	6 (6,4)	1 (1,1)
Köhögés	Gyakori	2 (2,1)	0
Hypoxia	Gyakori	2 (2,1)	2 (2,1)
Tüdőembólia	Gyakori	2 (2,1)	1 (1,1)
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Hányinger	Nagyon gyakori	11 (11,7)	1 (1,1)
Hasmenés	Nagyon gyakori	12 (12,8)	2 (2,1)
Hányás	Gyakori	8 (8,5)	1 (1,1)
Székrekedés	Gyakori	5 (5,3)	1 (1,1)
Hasi fájdalom	Gyakori	2 (2,1)	0
Hasi dystensio	Gyakori	2 (2,1)	0
Hasi diszkomfort	Gyakori	2 (2,1)	0
Nyelv dysplasia	Gyakori	1 (1,1)	0
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>			
Pruritus	Gyakori	1 (1,1)	0
Bőrkiütés	Gyakori	1 (1,1)	0

Mellékhatások	Mindegyik súlyossági fokra vonatkozó gyakorisági kategória	Mindegyik súlyossági fok (%)	3-4. fokú (%)
Dermatitis bullosa	Gyakori	1 (1,1)	0
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>			
Hátfájás	Gyakori	3 (3,2)	0
Izomgörcsök	Gyakori	2 (2,1)	0
Arthralgia	Gyakori	2 (2,1)	0
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>			
Kimerültség	Nagyon gyakori	19 (20,2)	1 (1,1)
Perifériás ödéma	Gyakori	3 (3,2)	0
Láz	Gyakori	2 (2,1)	0
Rossz közérzet	Gyakori	1 (1,1)	0
Helyi oedema	Gyakori	1 (1,1)	0
Többszervi diszfunkciós szindróma	Gyakori	1 (1,1)	1 (1,1)
Duzzanat	Gyakori	1 (1,1)	0
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>			
Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint	Gyakori	7 (7,4)	1 (1,1)
Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint	Gyakori	5 (5,3)	1 (1,1)
Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint	Gyakori	4 (4,3)	1 (1,1)
Testtömegcsökkenés	Gyakori	3 (3,2)	0
Emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint a vérben	Gyakori	3 (3,2)	0
Emelkedett kreatinfoszfokináz-szint a vérben	Gyakori	3 (3,2)	1 (1,1)
Csökkent vérlemezkeszám	Gyakori	2 (2,1)	0
Emelkedett kreatininszint a vérben	Gyakori	2 (2,1)	0
Csökkent lymphocytaszám	Gyakori	2 (2,1)	0
Csökkent fehérvérsejtszám	Gyakori	2 (2,1)	1 (1,1)
Emelkedett konjugáltbilirubin-szint	Gyakori	1 (1,1)	0
Emelkedett prokalcitoninszint	Gyakori	1 (1,1)	0

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Májenzimszintek emelkedése*

A GOT-, a GPT- és a GGT-szint a belumoszudil-kezelés első hónapjában emelkedett, és ezt követően ennek incidenciája csökkent. A májenzimszintek emelkedése utáni ajánlott dózismódosításokat lásd a 4.2 pontban. A májenzimszintek ajánlott monitorozását lásd a 4.4 pontban.

#### *Hematológiai reakciók*

Anaemia (minden súlyossági fokú) a betegek 12,5%-ánál,  $\geq 3$ -as fokozatú anaemia pedig a betegek 4,2%-ánál fordult elő. Az összesített elemzésben nem volt konzisztens különbség az anaemia első előfordulásáig eltelt idő tekintetében a dózisok szerinti csoportok között. Az anaemia legmagasabb incidenciája 3 és <6 hónap között volt. Az egyetlen súlyos neutropeniás eset a 253. napon, azaz körülbelül 8 hónappal a belumoszudil-kezelés megkezdése után jelentkezett. A mellékhatások miatti dózismódosításokat lásd a 4.2 pontban.

#### Vesekárosodás

Az enyhe és közepesen súlyos cGvHD-ben szenvedő betegeknél nem volt különbség a mellékhatások gyakoriságában a vesefunkció (normál vesefunkció, valamint az enyhe és a közepesen súlyos fokú vesekárosodás) függvényében. Súlyos cGvHD-ben szenvedő betegeknél nagyobb gyakorisággal figyeltek meg mellékhatásokat a közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél, mint az enyhe fokú károsodásban szenvedő vagy a normál vesefunkciójú betegeknél.

### Gyermekek és serdülők

Serdülőknél korlátozott a tapasztalat. Összesen 3 serdülő beteg (2 a naponta egyszer 200 mg csoportban és 1 a naponta kétszer 200 mg csoportban) kapott belumoszudil a KD025-213 vizsgálatban. A forgalomba hozatal utáni, és az engedélyezés előtti méltányossági (compassionate use) alkalmazás során 112 serdülő kapott belumoszudil-kezelést és tőlük származnak biztonságossági információk. A leggyakrabban jelentett mellékhatás a hányinger (4,6%) és a fejfájás (2,8%) volt. A belumoszudil biztonságossági profilja cGvHD-ben szenvedő ( $\geq 12$  éves) gyermekeknél és serdülőknél típusában, természetében és súlyosságát tekintve megfelelt a felnőtt betegeknél ismert biztonságossági profilnak.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A belumoszudil túlادagolására nincs ismert antidotum. Egészséges önkénteseknél legfeljebb 1000 mg-os egyszeri dózisokat alkalmaztak elfogadható tolerálhatósággal. Túlادagolás esetén a betegnél figyelni kell a mellékhatások jeleit és tüneteit, és minden megfelelő támogató intézkedést azonnal meg kell tenni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszív szerek, szelektív immunszuppresszív szerek, ATC kód: L04AA48

### Hatásmechanizmus

A belumoszudil szelektív, Rho-asszociált, coiled-coil régiót tartalmazó, protein-kináz-2 (Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase-2, ROCK2) gátló, amely jelátvitelt közvetít az immunsejtfunkciókban és a fibrotikus útvonalakban.

### Farmakodinámiás hatások

#### *Szív-elektrofiziológia*

A jóváhagyott ajánlott dózis maximális expozíciójának 2,2-szeresénél a belumoszudil nem nyújtja meg klinikailag releváns mértékben a QT-intervallumot.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

#### *KD025-213 vizsgálat*

A KD025-213 vizsgálat (N=155) a belumoszudil 2. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálata volt cGvHD-ben szenvedő betegek kezelésére. A beválasztás szerinti (ITT) felnőtt populáció

156 betegből állt. A vizsgálatba 12 éves vagy idősebb, olyan betegeket vontak be, akik korábban 2-5 vonalban kaptak szisztémás kezelést és további kezelést igényeltek. A beválasztott betegek a vizsgálatba való belépés előtt 2 hétig kortikoszteroidokat kaptak állandó dózisban. A betegeket 1:1 arányban randomizálták naponta egyszer vagy kétszer alkalmazott 200 mg *per os* belumoszudil-kezelésre. A betegeket a következő értékek bármelyike esetén kizárták a vizsgálatból: vérlemezkesszám  $<50 \times 10^9/l$ ; abszolút neutrofilszám  $<1,5 \times 10^9/l$ ; GOT vagy GPT  $>3 \times ULN$ ; összbilirubin  $>1,5 \times ULN$ ; QTc(F)  $>480$  ms; eGFR  $<30$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>; vagy FEV1  $\leq 39\%$ .

A belumoszudil a folyamatban lévő standard cGvHD-kezelések (például kortikoszteroidok, kalcineurin-gátlók [CNI-k, ciklosporin vagy takrolimusz], sziolimusz, extrakorporális fotoferezis [ECP] és/vagy topicalis vagy inhalációs terápiák az intézményi irányelveknek megfelelően) mellett alkalmazták, ha a betegnél a vizsgálatba való belépéskor egy már beállított dózis/adagolási rend volt érvényben. A cGvHD fellángolása esetén megengedett volt a kortikoszteroidok adagolásának átmeneti emelése (legfeljebb 1 mg/ttkg/nap prednizzonnal egyenértékű dóziséig) legfeljebb 6 hétig. A  $>6$  hétig tartó emelt dózisú kortikoszteroid-kezelés, a belumoszudil-kezelés első 6 hónapjában jelentkező 2-nél több cGvHD fellángolási epizód és a cGvHD elleni új, szisztémás kezelés megkezdése minősült sikertelen kezelésnek.

A napi egyszer 200 mg-ot kapó kezelési karba bevont felnőtt betegek (N=78) medián életkora 53 év volt (tartomány: 21–77 év), 63%-uk férfi, 85%-uk pedig fehérbőrű volt. A betegek többsége (73%) súlyos cGvHD betegségben szenvedett, és a betegek 81%-a refrakter volt az utolsó szisztémás kezelésre a vizsgálatba való bevonás előtt. A kiinduláskor érintett szerv a bőr (82%), az ízületek/fascia (77%), a szem (73%), a tüdő (35%), a száj (53%), a nyelőcső (30%), a felső gastrointestinalis (GI) tractus (18%), az alsó GI tractus (9%) és a máj (13%) volt. A betegek 51%-ánál 4 vagy több szerv volt érintett. A KD025-213 vizsgálatban az 1. ciklus 1. napján a betegeknél a leggyakrabban alkalmazott egyidejű szisztémás kezelések a kortikoszteroidok, a CNI-k (takrolimusz vagy ciklosporin), a sziolimusz, a mikofenolát-mofetil (MMF) és az ECP voltak. A korábbi szisztémás cGvHD kezelési vonalak számának mediánja 3,0 volt. A vizsgálatba 2 gyermeket (egy 12 és egy 13 éves beteget) is bevontak a naponta egyszer 200 mg-ot kapó kezelési karba.

A teljes terápiásválasz-arány (overall response rate, ORR) elsődleges hatásossági végpontját azoknak a betegeknél az arányában határozták meg, akik vagy teljes terápiás választ (complete response, CR [minden klinikai tünet megszűnése az összes érintett szervben vagy érintett területen]) vagy részleges választ (partial response, PR [legalább egy érintett szervben vagy érintett területen bekövetkezett javulás, a többi érintett szervben vagy területen a betegség progressziója nélkül]) érték el a cGvHD klinikai vizsgálati kritériumairól szóló 2014. évi NIH konszenzusfejlesztési projekt szerinti bármelyik, a kiindulási állapotot követő terápiás válasz értékelésének alkalmával. A másodlagos végpontok közé tartozott a terápiás válasz időtartama és a válaszig eltelt idő. Terápiás válaszokat, beleértve a teljes terápiás válaszokat is, minden érintett szervnél (bőr, szem, száj, nyelőcső, felső GI tractus, alsó GI tractus, máj, tüdő, és ízületek/fascia) elérték. Az ORR és a fő másodlagos végpontok eredményeit a 3. táblázat ismerteti.

### 3. táblázat: Legjobb teljes terápiásválasz-arány és egyéb hatásossági eredmények, ITT felnőtt populáció

Változó	Belumoszudil Naponta egyszer 200 mg (N = 7)
Teljes terápiásválasz-arány (ORR) (%)	73,1
Az ORR 95%-os CI-je (%)	61,8; 82,5
Teljes válasz (%)	5,1
Részleges válasz (%)	67,9
ORR a 6. hónapnál	43,6
A 6. hónapnál mért ORR 95%-os CI-je (%)	32,4; 55,3

Változó	Belumoszudil Naponta egyszer 200 mg (N = 7)
#K-M (elsődleges) válasz hetekben megadott medián időtartama (95%-os CI)	23,9 (11,43; 50,43)
Válaszig eltelt, hetekben megadott medián idő (tartomány)	4,43 (3,7; 80,1)

Rövidítések: CI = konfidencia-intervallum; ORR = teljes terápiásválasz-arány; K M = Kaplan–Meier becslés; NR = nem érték el; ITT = bevételezés szerinti

Megjegyzés: Adatszolgáltatás zárónapja: 2022. szeptember 2.

Megjegyzés: Az ORR Clopper–Pearson-módszerrel kiszámított kétoldalas, pontos CI-je.

Megjegyzés: A választ mutató populáció adatait használták a válasz időtartamának és a válaszig eltelt idő megadására. A százaléktételeket az ITT populáció száma alapján számolták ki.

A válasz időtartama az első választól az új szisztémás kezelés megkezdéséig vagy a halálig eltelt időben meghatározva.

# Az (elsődleges) válasz időtartama a válasz első jelentkezésétől a legjobb válasz (pl. CR-ből PR vagy PR-LR) romlásáig, egy új szisztémás kezelés megkezdéséig, vagy a halálig eltelt időben meghatározva.

ORR – azon betegek aránya, akik bármikor teljes választ (CR) vagy részleges választ (PR) értek el és nem indítottak náluk a cGVHD-re új szisztémás kezelést a cGVHD klinikai vizsgálati kritériumairól szóló 2014. évi NIH konszenzusfejlesztési projekt szerint, és a vizsgálok értékelése szerint.

### Gyermekek és serdülők

Az intervenciós klinikai vizsgálatokban összesen 3 serdülő beteget kezeltek naponta egyszer 200 mg belumoszudillal, és ezeknél a betegeknél a belumoszudil-kezelésre adott választ figyeltek meg. A belumoszudil biztonságosságát és hatásosságát 12–18 éves gyermekeknél és serdülőknél a KD025-213 vizsgálatból származó bizonyítékok támasztják alá.

A KD025-213 vizsgálatban 2 serdülő beteget kezeltek naponta egyszer 200 mg belumoszudillal. Közülük 1 mutatott részleges választ. A válaszig eltelt idő 53 nap volt, a hatás időtartama pedig 820 nap.

Farmakokinetikai modellelőrejelzések alapján a hatásosság és a biztonságosság várhatóan hasonló lesz serdülőknél és felnőtt betegeknél.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a belumoszudil vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően krónikus graft-versus-host betegség indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

### Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A vizsgálatok során a belumoszudil medián  $t_{max}$ -értéke körülbelül 3 óra volt. A belumoszudil egyszeri, 200 mg-os orális dózisát követően az átlagos abszolút biohasznosulás (variációs koefficiens, %) 64% (17%) volt.

### *Az étel hatása*

Egészséges alanyoknál egyszeri 200 mg-os belumoszudil-dózis magas zsír- és kalóriatartalmú étkezéssel (800–1000 kilokalória és az étkezés teljes kalóriatartalmának körülbelül 50%-a zsír) történő bevételekor a belumoszudil  $C_{max}$ -értéke 2,25-szorosa, az AUC-értéke pedig kétszerese volt az éhgyomorra történő bevételhez képest, a medián  $t_{max}$  pedig 0,5 órával későbbre tolódott.

Populációs farmakokinetikai modellezés alapján a naponta egyszer 200 mg belumoszudil étkezés közben bevévő, cGvHD-ben szenvedő betegeknek dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos AUC (variációs koeficiens, %) 18 800 (33%) h×ng/ml, az átlagos C<sub>max</sub> pedig 2230 (31%) ng/ml volt. Napi egyszeri adagolással a belumoszudil dinamikus egyensúlyi állapotbeli koncentrációit 1,2-es akkumulációs arány mellett érték el.

### Eloszlás

A populációs farmakokinetikai modellezés alapján a farmakokinetikát kétkompartmentes modellel írták le, 1,57 órával (78%) átlagos eloszlási felezési idővel. A belumoszudilra vonatkozóan a központi kompartment átlagos (variációs koeficiens, CV, %) látszólagos eloszlási térfogata 35,48 l (93%) volt. *In vitro* kísérletekben a humán szérum albuminhoz való kötődés 99,9%-os, a humán  $\alpha$ 1-savas glikoproteinhez való kötődés pedig 98,6%-os volt.

### Biotranszformáció

*In vitro* értékelés alapján a CYP3A4 volt a belumoszudil metabolizmusáért felelős domináns CYP-izofорма, bár kisebb mértékben a CYP2C8, CYP2D6 és UGT1A9 is hozzájárult.

### Elimináció

A cGvHD-ben szenvedő betegek populációs farmakokinetikai modellezési eredményei azt mutatták, hogy a belumoszudil elimináció átlag (variációs koeficiens, CV, %) eliminációs felezési ideje 32,9 óra (15%) volt. A belumoszudil átlagos (CV%) látszólagos clearance-e a betegeknek 12,5 l/h (38%) volt.

A humán tömeg egyensúly (Human Mass Balance) vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a széklettel történő kiválasztás a kiválasztás fő útvonala (a dózis 85%-a). A székletben kinyert dózis 30%-a az anyavegyületet. A dózis kevesebb mint 5%-a volt visszanyerhető a vizeletben.

### Linearitás/nonlinearitás

Egészséges alanyoknál a belumoszudil-expozíció (C<sub>max</sub> és AUC) a napi egyszeri 20–500 mg dózistartományban kis mértékben magasabb, mint a dózisarányos érték, de az 500 mg feletti dózisok esetében alacsonyabb, mint a dózisarányos érték. A cGvHD-ben szenvedő betegeknek 200–400 mg dózistartományban az expozíció növekedése nagyjából arányos.

### Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján nem figyeltek meg klinikailag releváns különbségeket a belumoszudil farmakokinetikájában az életkor (20–77 év), a rassz, a nem és a testtömeg (38,6–143 kg) tekintetében.

#### *Vesekárosodás*

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján, enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknek nem figyeltek meg klinikailag releváns különbségeket a belumoszudil farmakokinetikájában. Súlyos fokú vesekárosodás hatását nem vizsgálták.

#### *Májkárosodás*

Egyszeri 200 mg-os belumoszudil-dózis után a belumoszudil-expozíció változásait a normál májfunkciójú alanyokhoz képest a Child–Pugh pontszám alapján a különböző fokú májkárosodásban szenvedő, de májat érintő GvHD-ban nem szenvedő betegeknek a 4. táblázat mutatja.

### **4. táblázat: A különböző mértékű májkárosodás hatása a belumoszudil-expozícióra**

Májkárosodás foka	A belumoszudil-expozíció változása májkárosodásban szenvedő alanyoknál a normál májfunkciójú alanyokhoz képest			
	Összes (szabad + kötött) koncentráció		Szabad koncentrációk	
	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>max</sub>	AUC
Enyhe (Child–Pugh A)	1,2-szeres növekedés	1,4-szeres növekedés	14%-os csökkenés	19%-os csökkenés
Közepesen súlyos (Child–Pugh B)	6%-os csökkenés	1,5-szeres növekedés	12%-os csökkenés	1,4-szeres növekedés
Súlyos (Child–Pugh C)	1,3-szeres növekedés	4,2-szeres növekedés	5,4-szeres növekedés	16-szoros növekedés

#### *Gyermekek és serdülők*

Három olyan serdülő betegnél, akiknél kis mennyiségű farmakokinetikai adat állt rendelkezésre, nem figyeltek meg farmakokinetikai eltérésre utaló jeleket.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású vizsgálatokban toxicitást figyeltek meg a várható humán expozíció alatti vagy ahhoz hasonló átlagos belumoszudil-plazmakoncentrációknál, és a reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokban pedig a várható humán expozíció alatti értékeknél figyeltek meg toxicitást.

Humán vonatkozásban az *in vitro* és *in vivo* farmakológiai biztonságossági és genotoxicitási vizsgálatok során nem azonosítottak különleges kockázatot.

#### Ismételt adagolású dózistoxicitás

Patkányokon és kutyákon végzett ismételt orális adagolású dóziszvizsgálatokban az egyik vagy mindkét fajnál megfigyelt nemkívánatos hatások a következők toxicitása volt: gyomor-bélrendszer (hányás, laza széklet, és/vagy rendellenes fekete széklet, fokozott nyáltermelés), máj (emelkedett májenzimszintek, hypertrophia/a szerv tömegének növekedése, és cholestasis/gyulladás), vese (a vér emelkedett karbamidnitrogén-szintje, tubuláris elváltozások, pigmentáció, sejten belüli fehérjecseppek az epitheliumban), haemolyphoid rendszer (regeneratív anaemia, lymphocytá depléció a lépben és a thymusban), és reprodukív rendszer.

#### A termékenység károsodása

Hím patkányoknál és kutyáknál a toxicitások közé tartozott a mellékherék és herék alacsonyabb tömege, amelyekhez rendellenes spermavizsgálati eredmények társultak, mint például multifokális kétoldali spermatozoid degeneráció a mellékherékben és a herékben, és többmagvú spermatidák a herékben, csökkent spermamotilitás és a spermaszám csökkenése. Az ismételt adagolású vizsgálatokban az elváltozások a kutyáknál reverzibilisek voltak, de a patkányoknál nem voltak teljesen reverzibilisek.

Nőstény patkányoknál a méh-/méhnyaki hypoplasiával összefüggő alacsonyabb méhtömeget és a petefészkekben csökkent tüszőérést figyeltek meg a testtömegcsökkenés nemkívánatos hatásaival összefüggésben. Ezek a változások reverzibilisek voltak.

#### Reprodukcióra és a fejlődésre kifejtett toxicitás

A (belumoszudillal kezelt; vagy nem kezelt, de kezelt hímekkel párosított) nőstény patkányoknál a nemkívánatos hatások közé tartozott a gyakoribb, beágyazódás előtti vagy utáni vetélés, az életképes embriók számának csökkenése és a magzati rendellenességek, beleértve a végbélnyílás és a farok hiányát, az omphalocelét és a hydrocephalust.

Nyulaknál anyai toxicitást és az embriofoetalis fejlődésre gyakorolt hatásokat figyelték meg (beleértve a spontán vetélést, a beágyazódás utáni gyakoribb vetélést, az élő magzatok csökkent százalékos arányát, és a csökkent magzati testtömeget és a csontváz-malformációkat/külső malformációkat).

### Karcinogenitás

Transzgén egereknél nem jelentettek karcinogén hatásokat.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

mikrokristályos cellulóz  
hipromellóz  
kroszkarmellóz-nátrium  
magnézium-sztearát  
vízmentes koloid szilícium-dioxid

#### Tablettabevonat

poli(vinil-alkohol) (E1203)  
titán-dioxid (E171)  
makrogol (E1521)  
talkum (E553b)  
sárga vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály polipropilén gyermekbiztos zárókupakkal és szilikagél nedvességmegkötővel.

Kiszerelés: 28 vagy 30 db filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franciaország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT  
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS  
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK  
TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA  
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe>

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

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

## **E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
Annak érdekében, hogy megerősítsék a Rezero hatását és biztonságosságát cGVHD-ben szenvedő felnőtteknél és (12 éves vagy idősebb, legalább 40 kg testtömegű) gyermekeknél és serdülőknél, amikor a cGVHD kezelésére engedélyezett egyéb gyógyszerek klinikai előnye korlátozott vagy a beteg számára nem megfelelőek, a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania az EFC22965 vizsgálat végső eredményeit, ami egy 3. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálat a belumoszudil és az elérhető legjobb kezelés (best available therapy, BAT) összehasonlítására a jóváhagyott protokollnak megfelelően.	2029. 4. negyedév

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

REZUROCK 200 mg filmdoboz  
belumoszudil

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg belumoszudilt tartalmaz (belumoszudil-mezilát formájában) filmdobozként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmdoboz

28 db filmdoboz  
30 db filmdoboz

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue raspail  
94250 Gentilly  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rezurock 200 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### TARTÁLY

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

REZUROCK 200 mg filmtabletta  
belumoszudil

#### 2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

200 mg belumoszudilt tartalmaz (belumoszudil-mezilát formájában) filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

28 db filmtabletta  
30 db filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

#### 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/26/2015/001 28 tableta

EU/1/26/2015/002 30 tableta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Rezurock 200 mg filmtabletta belumoszudil

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rezurock és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rezurock szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rezurock-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rezurock-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Rezurock és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rezurock hatóanyaga a belumoszudil, ami az immunszuppresszánsoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Rezurock-ot krónikus graft-versus-host betegségben (GvHD) szenvedő felnőttek és (12 éves vagy idősebb, legalább 40 kg testtömegű) gyermekek és serdülők kezelésére alkalmazzák, amikor az egyéb kezelési lehetőségek hasznossága korlátozott, a beteg számára nem megfelelő vagy több kezelési lehetőség már nem elérhető.

A krónikus GvHD hetekkel vagy hónapokkal a csontvelő-átültetés vagy őssejtátültetés (a vérsejtjeinek képződéséhez szükséges sejtek átültetése) után jelentkezhet. A donortól átültetett sejtek (a „graft”) megtámadják a (gazda)szervezetet (a „host”-ot), amely számos szerv (például a bőr, a máj vagy az emésztőrendszer) gyulladását és károsodását okozhatja.

A Rezurock hatóanyaga, a belumoszudil blokkolja a ROCK2 nevű enzimet (fehérjét), ami szerepet játszik az immunrendszer (a szervezet természetes védekezőrendszerének) működésében. Ezáltal csökken a gyulladás, és az érintett szervek további károsodása is.

#### 2. Tudnivalók a Rezurock szedése előtt

##### Ne szedje a Rezurock-ot:

- ha allergiás a belumoszudilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

- ha Ön terhes vagy szoptat.
- ha súlyos májproblémái vannak, de májat érintő GvHD nem áll fenn Önnél.

Ha nem biztos abban, hogy a fenti állapotok fennállnak-e Önnél, akkor a Rezurock szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Rezurock szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- Ön terhes vagy terhességet tervez, mivel a Rezurock károsíthatja a magzatot (lásd a „Terhesség, szoptatás, termékenység és fogamzásgátlás” című részt).
- Ön szoptat vagy szoptatni tervez, mivel a Rezurock súlyos mellékhatásokat okozhat a szoptatott csecsemőnél (lásd a „Terhesség, szoptatás, termékenység és fogamzásgátlás” részt).
- Önnek bármilyen májproblémája van. A Rezurock-kezelés előtt és alatt vérvizsgálatokat kell végezni, beleértve a megfelelő májműködés ellenőrzésére szolgáló vizsgálatokat is.
- Ön más gyógyszereket is szed (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Rezurock” című részt).

### **Gyermekek és serdülők**

Ne adjon Rezurock-ot 12 évesnél fiatalabb gyermekeknek vagy 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknek és serdülőknek, mivel a Rezurock-ot ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

### **Egyéb gyógyszerek és a Rezurock**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. A Rezurock befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, és más gyógyszerek befolyásolhatják a Rezurock hatását.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell ezen gyógyszerek vagy a Rezurock adagját.

A következő gyógyszerek csökkenthetik a Rezurock hatását azáltal, hogy csökkentik a Rezurock hatóanyagának mennyiségét a vérben:

- Rifampicin (tuberkulózis kezelésére alkalmazzák).
- Protonpumpagátlók, például omeprazol vagy rabeprazol (a gyomor savtermelésének csökkentésére alkalmazzák).
- Egyéb gyomorsavcsökkentő gyógyszerek (a gyomor savtermelésének csökkentésére alkalmazzák).

A Rezurock növelheti az alábbi gyógyszerekkel kapcsolatos mellékhatások jelentkezésének kockázatát azáltal, hogy növeli ezeknek a hatóanyagoknak a mennyiségét a vérben:

- Sztatínok, például rozuvasztatin (koleszterinszint csökkentésére alkalmazzák).
- Dabigatrán (a szervezetben a vérrögök képződésének megelőzésére alkalmazzák).
- Raltegravir (HIV kezelésére alkalmazzák).
- Szirolimusz vagy takrolimusz (graft-versus-host betegség megelőzésére alkalmazzák).

Ha nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt bevenné a Rezurock-ot.

A Rezurock szedése során, soha ne kezdjen el új gyógyszert szedni anélkül, hogy előbb megbeszélne kezelőorvosával. Ez vonatkozik a vényköteles és a vény nélkül kapható gyógyszerekre, a gyógynövénykészítményekre és az alternatív gyógyszerekre is.

Vezessen listát azokról a gyógyszerekről, amelyeket szed, hogy meg tudja mutatni a kezelőorvosának és gyógyszerészének, amikor új gyógyszert kap.

### **Az étel hatása a Rezurock-ra**

A Rezurock-ot étkezés közben kell bevenni. Lásd a 3. pontot.

### **Terhesség, szoptatás, termékenység és fogamzásgátlás**

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy ha szoptat. Ha gyermeket tervez, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

#### Terhesség

Ne szedje a Rezurock-ot terhesség alatt, mivel a Rezurock károsíthatja a születendő gyermeket. A kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy Ön terhes-e. Ha a Rezurock szedése alatt teherbe esik, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

#### Fogamzásgátlás

Ha Ön fogamzóképes nő, a Rezurock-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy Ön terhes-e. Ez azért szükséges, mert a Rezurock károsíthatja a születendő gyermeket. A Rezurock-kezelés teljes időtartama alatt és az utolsó adag után még legalább egy hétig megbízható és nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.

Ha Ön férfi, és fogamzóképes nőpartnere van, akkor az Ön partnerének kerülnie kell a teherbeesést, amíg Ön a Rezurock-ot szedi. A Rezurock-kezelés teljes időtartama alatt és az utolsó adag után még legalább egy hétig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.

Beszélje meg kezelőorvosával, melyek a megfelelő fogamzásgátló módszerek a Rezurock-kezelés alatt az Ön számára.

#### Szoptatás

Ne szoptasson a Rezurock-kezelés alatt és az utolsó adag után még legalább egy hétig, mivel a Rezurock ártalmas lehet a szoptatott gyermekre.

#### Termékenység

Állatkísérletek alapján a Rezurock átmeneti meddőséget okozhat.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ha a Rezurock bevétele után fáradtságot vagy szédülést tapasztal, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

### **A Rezurock nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a Rezurock-ot?**

A Rezurock-ot mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

Felnőttek és (12 éves vagy idősebb és legalább 40 kg testtömegű) gyermekek és serdülők számára az ajánlott adag 1 tableta (amely 200 mg belumoszudilt tartalmaz), naponta egyszer, szájon át bevéve, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban.

A tablettát egészben, egy pohár vízzel, étkezés közben nyelje le.

Kezelőorvosa növelheti a Rezurock adagját, ha Ön olyan, egyéb gyógyszereket szed, amelyek befolyásolhatják a belumoszudil hatását.

Kezelőorvosa megkérheti, hogy egy ideig, vagy véglegesen hagyja abba a Rezurock szedését, attól függően, hogy szervezete hogy viseli a kezelést.

#### **A kezelés időtartama**

Addig kell folytatnia a kezelést, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba a gyógyszer szedését.

#### **Ha az előírtnál több Rezurock-ot vett be**

Ha túl sok Rezurock-ot vett be, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy menjen a legközelebbi kórházba, és vigye magával a Rezurock dobozát.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Rezurock-ot**

Ha kihagyott egy adag Rezurock-ot, akkor még aznap vegye be, amint eszébe jut, de csak ha:

- a Rezurock-ot naponta egyszer kell szednie, és kevesebb mint 12 óra telt el az adag esedékessége óta;
- a Rezurock-ot naponta kétszer kell szednie, és kevesebb mint 6 óra telt el az adag esedékessége óta.

A kihagyott adag bevétele után a következő Rezurock-adagot a szokásos időpontban vegye be.

Ha kihagyott egy adag Rezurock-ot, ne vegye be a kihagyott adagot, ha:

- a Rezurock-ot naponta egyszer kell szednie, és több mint 12 óra telt el az adag esedékessége óta;
  - a Rezurock-ot naponta kétszer kell szednie, és több mint 6 óra telt el az adag esedékessége óta.
- Ezekben az esetekben ne vegye be a kihagyott adagot. Az esedékes következő Rezurock-adagot pedig a szokásos időpontban vegye be.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ha Ön a Rezurock bevétele után hányt**

Ha Ön a Rezurock bevétele után hányt, akkor ne vegyen be újabb adag Rezurock-ot. A következő Rezurock-adagot a szokásos időpontban vegye be.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek.

#### **Súlyos mellékhatások**

**Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha a következő gyakori, súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Köhögés, mellkasi fájdalom, légszomj, láz. Ezek a tüdőgyulladás tünetei lehetnek.
- Úgy érzi, hogy nem kap levegőt vagy nem tud megfelelően gondolkodni. Ezek a hipoxia (a vér alacsony oxigénszintjének) tünetei lehetnek.
- A bőr mélyebben fekvő szöveteinek gyulladása. Ez a cellulitisz (baktérium okozta bőrfertőzés) tünete lehet.
- Hasi fájdalom, hasmenés, láz. Ezek a vastagbélfertőzés tünetei lehetnek.
- A szemhéj és a környező bőr gyulladása. Ez a szemüreg körüli bőr és lágyszövet gyulladásának (periorbitális cellulitisz) tünete lehet.

- Láz, hidegrázás, és alacsony vérnyomás. Ezek a *Staphylococcus* nevű baktérium vérkeringésbe jutásának (a vérkeringés fertőzése, bakterémia) tünetei lehetnek.
- Megfázás, orr- vagy torokfertőzés (felső légúti fertőzés).
- Nehézlégzés és mellkasi fájdalom. Ezek a tüdőembólia (vérrög a tüdőerekben) tünetei lehetnek.
- Hasmenés.
- Hányinger (émelygés).
- A nyelven megjelenő, nem gyógyuló sebek kóros (a későbbiekben esetlegesen rákossá váló) sejtek jelenlétére utalhatnak. Ez a nyelv diszpláziájának tünete lehet.
- Hányás.
- Nagyfokú gyengeség, hányás, láz, hidegrázás, zavartság, szapora szívverés. Ezek a tünetek azt jelezhetik, hogy az Ön szervezetében két vagy több szervrendszer nem működik megfelelően (több szervi diszfunkciós szindróma).

### **Egyéb mellékhatások**

Az egyéb lehetséges mellékhatások a következők lehetnek. Ha ezek a mellékhatások súlyossá válnak, tájékoztassa kezelőorvosát.

#### **Nagyon gyakori** (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- Fejfájás
- Nagyfokú fáradtság

#### **Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- Alacsony vörösvértestszám (vérszegénység)
- Pajzsmirigy-alulműködés (hipotireózis)
- Csökkent étvágy
- Magas vércukorszint (hiperglikémia)
- Alacsony foszfátszint a vérben (hipofoszfatémia)
- Magas vérzsírszint a vérben (hiperlipidémia)
- Idegkárosodás a karokban és a lábokban (perifériás neuropátia)
- Szédülés
- Kóros bőrérzékelés, pl. zsibbadás, bizsergés (paresztázia)
- Magas vérnyomás (hipertenzió)
- Hirtelen jelentkező légszomj vagy nehézlégzés (diszpnoé)
- Köhögés
- Székrekedés
- Hasi fájdalom
- Haspuffadás
- Kellemetlen érzés (diszkomfort) a hasban
- Hátfájás
- Izomgörcsök
- Ízületi fájdalom (artralgia)
- Duzzanat, elsősorban a bokáknál és a lábfejnél (perifériás ödéma)
- Láz
- Kóros májfunkció-vizsgálati eredmények
- Testtömegcsökkenés
- Emelkedett kreatinfoszfokináz-szint (ennek az enzimnek [fehérjének] a szintje megemelkedik a vérben izomkárosodás esetén).
- Csökkent vérlemezkeszám (a vér alvadást segítő alkotórésze)
- Emelkedett kreatininszint (a romló veseműködés jele)
- Csökkent limfocitaszám (egy fehérvérsejt típus) a vérben
- Csökkent fehérvérsejtszám
- Hasi fájdalom, hasmenés, láz. Ezek a gyomor-bél hurut (gasztroenteritisz) tünetei lehetnek.
- Az orrüreg és a torok gyulladása
- Arcüreggyulladás
- Alacsony vérnyomás
- Viszketés

- Bőrkiütés
- Nagy hólyagokkal járó bőrgyulladás (dermatitisz bullóza)
- Általános rossz közérzet
- Helyi duzzanat
- A bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése (emelkedett konjugáltbilirubin-szint)
- Emelkedett prokalcitoninszint, ami egy vérben lévő fehérje és a fertőzést jelzi

Kezelőorvosa módosíthatja a Rezurock adagját, átmenetileg vagy véglegesen leállíthatja a Rezurock kezelést, ha bizonyos mellékhatások jelentkeznek Önnél.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell a Rezurock-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

### **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

#### **Mit tartalmaz a Rezurock?**

A készítmény hatóanyaga a belumoszudil (belumoszudil-mezilát formájában). 200 mg belumoszudilt tartalmaz tablettánként.

Egyéb összetevő(k):

Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, hipromellóz, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid.

Tablettabevonat: poli(vinil-alkohol) (E1203), titán-dioxid (E171), makrogol (E1521), talkum (E553b), sárga vas-oxid (E172).

#### **Milyen a Rezurock külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Rezurock filmtabletta halványsárga vagy sárga színű, ovális alakú tablettá, egyik oldalán „KDM”, másik oldalán „200” jelöléssel.

A Rezurock 28 db vagy 30 db filmtablettát tartalmazó kiszerelésben, gyermekbiztos zárókupakkal ellátott műanyag tartályban kapható. A tartály nedvességmegkötőt tartalmazó tasakot tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

#### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

#### **България**

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium

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

#### **Česká republika**

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

#### **Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

#### **Danmark**

Sanofi A/S

Tlf.: +45 45 16 70 00

#### **Malta**

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

#### **Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

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

#### **Nederland**

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

#### **Eesti**

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

#### **Norge**

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

#### **Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

#### **Österreich**

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

#### **España**

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

#### **Polska**

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

#### **France**

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

#### **Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

#### **Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

#### **România**

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

#### **Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

#### **Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 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

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

#### **IV. MELLÉKLET**

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FELTÉTELES FORGALOMBA  
HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSÁVAL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT  
KÖVETKEZTETÉSEK**

**Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:**

- **Feltételes forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a feltételes forgalomba hozatali engedély megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.