

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

REZUROCK 200 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur belumosudil mesýlat sem jafngildir 200 mg af belumosudili.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Fölgul eða gul sporöskjulaga tafla merkt með „KDM“ á annarri hliðinni og „200“ á hinn, af stærðinni 7,4 x 14,8 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

REZUROCK er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum og börnum (12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg) með langvinna hýsilsótt þegar aðrir meðferðarkostir veita takmarkaðan klínískan ávinning, henta ekki eða hafa verið fullreindir.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af meðferð langvinnrar hýsilsóttar skulu hefja og hafa eftirlit með meðferðinni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 200 mg til inntöku einu sinni á dag með mat.

Ráðlagt er að halda meðferð áfram þangað til sjúkdómurinn versnar eða eiturverkanir verða óásættanlegar.

Gera verður heildarblóðkornatalningu og framkvæma lifrarpróf áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.4). Meðferð með belumosudili hjá sjúklingum með blóðflögur $< 50 \times 10^9/l$ eða heildarfjölda daufkyrninga $< 1,5 \times 10^9/l$ skal byggja á nánu eftirliti með rannsóknarstofugildum og klínísku mati.

Skammtabreytingar vegna aukaverkana

Gera verður lifrarpróf a.m.k. mánaðarlega meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.4).

Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana eru teknar saman í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana

Aukaverkun	Alvarleiki*	Skammtabreyting
Eiturverkanir á lifur	ALAT eða ASAT af stigi 3 (>5 til 20 × ULN) eða gallrauði af stigi 2 (>1,5 til 3 × ULN)	Gera á hlé á meðferð þar til bati að stigi ≤ 1 næst og hefja síðan meðferð á ný með ráðlögðum skammti af belumosudili og hafa eftirlit með rannsóknarstofufuprófum m.t.t. eiturverkana.
	ALAT eða ASAT af stigi 4 (>20 × ULN) eða gallrauði af stigi 3 (>3 × ULN)	Hætta á meðferð alfarið.
Aðrar aukaverkanir (sjá kafla 4.8)	Stig 3	Gera á hlé á meðferð þar til bati að stigi ≤ 1 næst og hefja síðan meðferð á ný með ráðlögðum skammti og hafa eftirlit með eiturverkunum.
	Stig 4	Hætta á meðferð alfarið.

ALAT = alanín-amínótransferasi; ASAT = aspartat-amínótransferasi; ULN = eðlileg efri mörk
 *Stig 1 er vægt, stig 2 er meðalalvarlegt, stig 3 er alvarlegt, stig 4 er lífshættulegt. Stigun eiturverkana er samkvæmt NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfu 4.03 (NCI-CTCAE v4.03)

Skammtabreytingar vegna aukaverkana

Öflugir CYP3A4-virkjar og prótónupumpuþemlar draga úr útsetningu fyrir belumosudili (sjá kafla 4.5).

Sterkir CYP3A-virkjar

Ráðlagður skammtur er 200 mg tvisvar á dag með mat þegar lyfið er gefið samhliða sterkum CYP3A-virkjum.

Prótónupumpuþemlar

Ráðlagður skammtur er 200 mg tvisvar á dag með mat þegar lyfið er gefið samhliða prótónupumpuþemlum.

Töf á skammti eða skammtur gleymist

Ef töf verður á skammti eða skammtur gleymist:

Taka á skammt einn fljótt og hægt er sama dag ef:

- 200 mg skammtur gleymist í 12 klst. eða færri við skömmtun einu sinni á dag EÐA
- 200 mg skammtur gleymist í 6 klst. eða færri við skömmtun tvisvar sinnum á dag (sjá kafla 4.5)

Við næsta skammt skal fylgja venjulegri áætlun.

Ekki á að taka skammt ef:

- skammtur gleymist í fleiri en 12 klst. við skömmtun einu sinni á dag EÐA
- skammtur gleymist í 6 klst. eða fleiri við skömmtun tvisvar sinnum á dag (sjá kafla 4.5)

Við næsta skammt skal fylgja venjulegri áætlun.

Ef sjúklingur kastar upp í kjölfar þess að skammtur er tekinn, á að taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef skammur gleymist á sjúklingurinn að fá fyrirmæli um að taka ekki viðbótarskammta til að bæta upp þann sem gleymdist.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota lyfið hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) sem ekki eru með hýsilsótt í lifur (sjá kafla 4.3). Ekki er ráðlagt að nota lyfið hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) sem ekki eru með hýsilsótt í lifur (sjá kafla 5.2).

Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar belumosudil er gefið sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 30 ml/mín.).

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) eða sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem gangast undir skilun (sjá kafla 5.2). Hafa skal náði eftirlit með sjúklingum m.t.t. öryggis og verkunar meðan á meðferð með belumosudili stendur.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Engin frekari skammtaaðlögun er ráðlögð hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun REZUROCK hjá börnum yngri en 12 ára sem vega minna en 40 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Filmuhúðaðar töflur á að gleypa í heilu lagi með vatni u.þ.b. á sama tíma á hverjum degi og taka með máltíð (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Þungun og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) sem ekki eru með hýsilsótt í lifur (sjá kafla 5.2).

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Konur sem geta orðið þungaðar

Hjá konum sem geta orðið þungaðar verður að ganga úr skugga um hvort um þungun sé að ræða áður en meðferð með belumosudili hefst og nota verður örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með belumosudili stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta skammtinn af belumosudili.

Verði kona þunguð meðan á meðferð með belumosudili stendur skal framkvæma mat á áhættu/ávinningi fyrir hvern og einn sjúkling þar sem ítarlega er greint frá mögulegri áhættu fyrir fóstrið (sjá kafla 4.6). Upplýsa verður sjúklinginn um hugsanlega hættu fyrir fóstrið.

Karlkyns sjúklingar sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður

Meðan á meðferð með belumosudili stendur skal upplýsa karlkyns sjúklinga sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður um að makinn eigi að forðast þungun og um hugsanlega hættu fyrir fóstur.

Karlkyns sjúklingar sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með belumosudili stendur og í eina viku eftir að síðasti skammturinn af belumosudili er tekinn (sjá kafla 4.6).

Brjóstagjöf

Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta skammtinn af belumosudili (sjá kafla 4.6).

Frjósemi

Byggt á breytingum á eistum og áhrifum á sæði sem komu fram í dýrarránsóknum hjá rottum og hundum er mögulegt að belumosudil skerði frjósemi karla (sjá kafla 4.6).

Eiturverkanir á lifur

Hækkunar á niðurstöðum lifrarprófa sáust í klínískum rannsóknum á belumosudili sem komu yfirleitt fram snemma í meðferðinni og dró úr tíðninni eftir því sem á leið (sjá kafla 4.8). Gera verður lifrarpróf áður en meðferð hefst og hafa eftirlit a.m.k. einu sinni í mánuði meðan á meðferð stendur og aðlaga skammtinn miðað við eiturverkanir af stigi ≥ 2 (sjá kafla 4.2).

CYP3A4-og P-gp-hvarfefni

Belumosudil er hemill á bæði CYP3A4 og P-gp. Gjölf belumosudils samhliða lyfjum sem eru hvarfefni bæði CYP3A4 og P-gp (t.d. tacrolimus, sirolimus) getur valdið aukningu á þétni þessara lyfja (sjá kafla 4.5). Þar af leiðandi gæti þurft að aðlaga skammta í samræmi við lyfjaupplýsingar viðkomandi lyfja. Mælt er með því að hafa náð eftirlit með meðferðarþétni þar til jafnvægi er náð.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif CYP3A-virkja á belumosudil

Gjöf margra skammta af rifampicini (öflugur CYP3A4-virkir) dró úr C_{max} fyrir belumosudil um 59% og AUC um 72%. Gjölf öflugra CYP3A4-virkja (t.d. karbamazepín, fenýtóín, rifampin [rifampicin], jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*]) samhliða belumosudili getur dregið úr útsetningu fyrir belumosudili, sem getur dregið úr verkun. Ekki er mælt með gjölf samhliða öflugum CYP3A4-virkjum. Hins vegar ef samhliða gjölf er nauðsynleg, á að auka skammtinn af belumosudili í 200 mg tvisvar sinnum á dag. Mælt er með því að byrja aftur að taka 200 mg af belumosudili einu sinni á dag innan eins dags frá því að síðasti skammturinn af öflugum CYP3A4-virkja er tekinn.

Búist er við að gjölf samhliða meðalöflugum CYP3A4-virkjum, t.d. efavirenz, hafi minni áhrif á belumosudil samanborið við öfluga CYP3A4-virkja. Samhliða gjölf meðalöflugra CYP3A4-virkja og belumosudils getur dregið úr útsetningu fyrir belumosudili. Engar skammtabreytingar eru ráðlagðar.

Áhrif prótónupumpuhemla á belumosudil

Samhliða gjöf margra skammta af rabeprazoli dró úr C_{\max} fyrir belumosudil um 87% og AUC um 80%. Samhliða gjöf margra skammta af omeprazoli dró úr C_{\max} fyrir belumosudil um 68% og AUC um 47%. Gjöf prótónupumpuhemla samhliða belumosudili getur dregið úr útsetningu fyrir belumosudili, sem getur dregið úr verkun. Því skal auka skammtinn af belumosudili í 200 mg tvisvar sinnum á dag.

Áhrif lyfja sem draga úr magasýrum á belumosudil

Gjöf belumosudils samhliða lyfjum sem draga úr magasýrum (t.d. H₂-blokkar og sýrubindandi lyf), annarra en prótónupumpuhemla, getur dregur úr útsetningu fyrir belumosudili. Engar skammtabreytingar eru ráðlagðar. Mælt er með því að taka belumosudil 2 klst. áður eða 12 klst. eftir að lyfið sem dregur úr magasýrum er tekið.

Áhrif belumosudils á önnur lyf

Belumosudil er hemill á bæði OATP1B1 og BCRP. Gjöf samhliða belumosudili (200 mg einu sinni á dag) jók AUC 4,4-falt og C_{\max} 3,6-falt fyrir rosuvastatin (hvarfefni OATP1B1 og BCRP). Ekki er mælt með gjöf belumosudils samhliða hvarfefnum OATP1B1 og BCRP þegar breytingar á þéttni geta valdið alvarlegum eiturverkunum. Ef ekki verður komist hjá gjöf samhliða á að minnka skammta OATP1B1 og BCRP hvarfegnanna í samræmi við lyfjaupplýsingar viðkomandi lyfja.

Belumosudil er hemill á P-gp. Gjöf samhliða belumosudili (200 mg einu sinni á dag) jók AUC 2,1-falt og C_{\max} 2,4-falt fyrir dabigatran (hvarfefni P-gp). Ekki er mælt með gjöf belumosudils samhliða hvarfefnum P-gp þegar smávægilegar breytingar á þéttni geta valdið alvarlegum eiturverkunum. Ef ekki verður komist hjá samhliða gjöf á að minnka skammta P-gp hvarfegnins í samræmi við lyfjaupplýsingar viðkomandi lyfs.

Belumosudil er hemill á UGT1A1. Gjöf belumosudils (200 mg einu sinni á dag) samhliða raltegraviri (UGT1A1 hvarfefni) dró úr útsetningu fyrir raltegravir glúkúroníði um 40%. Ekki er mælt með gjöf belumosudils samhliða viðkvæmum hvarfefnum UGT1A1 þegar smávægilegar breytingar á þéttni geta valdið alvarlegum eiturverkunum. Ef ekki verður komist hjá samhliða gjöf á að minnka skammta UGT1A1 hvarfegnins/hvarfegnanna í samræmi við lyfjaupplýsingar viðkomandi lyfs.

CYP1A2-, CYP2C19- og CYP3A4-hvarfefni

In vitro niðurstöður sýndu að belumosudil er afturkræfur og tímaháður hemill á CYP1A2 og CYP3A4/5 og tímaháður hemill á CYP2C19.

Ekki er hægt að útiloka klíniska hömlun þessara CYP-ensíma af völdum belumosudils við ráðlagðan 200 mg skammt einu sinni á dag. Ekki er mælt með gjöf belumosudils samhliða viðkvæmum hvarfefnum þessara ensíma þegar smávægilegar breytingar á þéttni geta valdið alvarlegum eiturverkunum. Ef ekki verður komist hjá samhliða gjöf á að minnka skammt hvarfegnins/hvarfegnanna í samræmi við lyfjaupplýsingar viðkomandi lyfs.

Tacrolimus og sirolimus

Belumosudil er hemill á bæði CYP3A4 og P-gp. Gjöf belumosudils samhliða lyfjum sem eru hvarfefni bæði CYP3A4 og P-gp (t.d. tacrolimus, sirolimus) getur valdið töluverðri aukningu á þéttni þessara lyfja. Mælt er með því að hafa náð eftirlit með meðferðarþéttni þar til jafnvægi er náð (sjá kafla 4.4).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar / getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með belumosudili stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammt af belumosudili (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Karlkyns sjúklingar sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með belumosudili stendur og í eina viku eftir að síðasti skammturinn af belumosudili er tekinn (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun belumosudils hjá þunguðum konum.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota REZUROCK á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Ekki er mælt með notkun REZUROCK hjá konum sem geta orðið þungaðar sem nota ekki mjög örugga getnaðarvörn.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort belumosudil/umbrotsefni skiljast út í mjólk hjá dýrum eða í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Konur með barn á brjósti mega ekki nota REZUROCK (sjá kafla 4.3) meðan á meðferð stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.4).

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá mönnum um hugsanleg áhrif belumosudils á frjósemi kvenna og karla.

Rannsóknir á belumosudili, á eiturvekunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, sýndu fram á skaðleg áhrif vegna almennra eiturvekana sem koma fram í lítilli líkamspýngd sem getur leitt til skertrar frjósemi hjá konum (sjá kafla 5.3).

Byggt á breytingum á eistum og áhrifum á sæði sem komu fram í dýrarannsóknum er mögulegt að belumosudil skerði frjósemi karla (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

REZUROCK hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Lyfið getur valdið þreytu og sundli (sjá kafla 4.8). Ekki er mælt með að aka eða stjórna vélum ef sjúklingar fá slík einkenni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar voru þreyta (20,2%), niðurgangur (12,8%), ógleði (11,7%), höfuðverkur (10,6%), uppköst (8,5%) og aukning á aspartat-amínótransferasa (ASAT) (7,4%), aukning á alanín-amínótransferasa (ALAT) (5,3%) og aukning á gamma-glútamýltransferasa (GGT) (4,3%).

Algengustu aukaverkanirnar af 3. og 4. stigi voru lungnabólga, súrefnisskortur og niðurgangur (2,1% hver).

Alvarlegar aukaverkanir voru lungnabólga (2,1%) og húðbeðsbólga, sýking í ristli, augntóttarhimnubólga, blóðsýking af völdum stafýlókokka, sýking í efri hluta öndunarfæra,

súrefnisskortur, lungnablóðrek, niðurgangur, ógleði, misvöxtur í tungu, uppköst og fjöllíffærabilun (1,1% hver).

Algengasta aukaverkunin sem varð til þess að meðferð var hætt var ógleði (2,1%).

Aukaverkanir sem urðu til þess að hlé var gert á skömmtum komu fram hjá 14,9% sjúklinga og voru ógleði (2,1%) og maga- og garnabólga, sýking í ristli, augntóttarhimnubólga, lungnabólga, aukning á ALAT, aukinn kreatínkínasi í blóði, aukning á GGT, aukning á prokalsítóníni, niðurgangur, uppköst, þreyta, lungnablóðrek, daufkyrningafæð, liðverkir, útlægur taugakvilli og blöðruháðbólga (1,1% hver).

Upplýsingar um langtímaöryggi við notkun í meira en 12 mánuði sýndu að 13,8% sjúklinga í hópnum sem fékk 200 mg einu sinni á dag fengu a.m.k. eina meðferðartengda aukaverkun. Algengustu meðferðartengdu aukaverkanirnar sem komu fram voru niðurgangur (4,3%), sýkingar í efri hluta öndunarvegjar (2,1%), ógleði (2,1%) og þyngdartap (2,1%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 2 sýnir tíðniflokkun fyrir aukaverkanir í öllum opnum klínískum rannsóknum á 200 mg af belumosudili einu sinni á dag hjá 94 sjúklingum. Miðgildi tímalengdar meðferðar var 9,18 mánuðir (á bilinu 0,46 til 83,75 mánuðir).

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Aukaverkanir

Aukaverkanir	Öll alvarleikastig tíðniflokkur	Öll stig (%)	Stig 3-4 (%)
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra			
Sýking í efri hluta öndunarfæra	Algengar	4 (4,3)	0
Lungnabólga	Algengar	2 (2,1)	2 (2,1)
Húðbeðsbólga	Algengar	2 (2,1)	1 (1,1)
Maga- og garnabólga	Algengar	1 (1,1)	0
Sýking í ristli	Algengar	1 (1,1)	0
Nefkoxsbólga	Algengar	1 (1,1)	0
Augntóttarhimnubólga	Algengar	1 (1,1)	0
Skútabólga	Algengar	1 (1,1)	1 (1,1)
Blóðsýking af völdum stafýlókokka	Algengar	1 (1,1)	0
Blóð og eitlar			
Blóðleysi	Algengar	3 (3,2)	0
Daufkyrningafæð	Algengar	1 (1,1)	1 (1,1)
Innkirtlar			
Vanvirkni skjaldkirtils	Algengar	2 (2,1)	0
Efnaskipti og næring			
Minnkuð matarlyst	Algengar	6 (6,4)	1 (1,1)
Blóðsykurshækkun	Algengar	4 (4,3)	0
Blóðfosfatlækkun	Algengar	2 (2,1)	0
Blóðfituhækkun	Algengar	2 (2,1)	0
Taugakerfi			
Höfuðverkur	Mjög algengar	10 (10,6)	0

Útlægur taugakvilli	Algengar	4 (4,3)	0
Sundl	Algengar	2 (2,1)	0
Náladofi	Algengar	2 (2,1)	0
Mígreini	Algengar	1 (1,1)	0
Æðar			
Hábrýstingur	Algengar	2 (2,1)	1 (1,1)
Lágbrýstingur	Algengar	1 (1,1)	1 (1,1)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Mæði	Algengar	6 (6,4)	1 (1,1)
Hósti	Algengar	2 (2,1)	0
Súrefnisskortur	Algengar	2 (2,1)	2 (2,1)
Lungnablóðrek	Algengar	2 (2,1)	1 (1,1)
Meltingarfæri			
Ógleði	Mjög algengar	11 (11,7)	1 (1,1)
Niðurgangur	Mjög algengar	12 (12,8)	2 (2,1)
Uppköst	Algengar	8 (8,5)	1 (1,1)
Hægðatregða	Algengar	5 (5,3)	1 (1,1)
Kviðverkur	Algengar	2 (2,1)	0
Þaninn kviður	Algengar	2 (2,1)	0
Óþægindi í kvið	Algengar	2 (2,1)	0
Misvöxtur í tungu	Algengar	1 (1,1)	0
Húð og undirhúð			
Kláði	Algengar	1 (1,1)	0
Útbrot	Algengar	1 (1,1)	0
Blöðruhúðbólga	Algengar	1 (1,1)	0
Stoðkerfi og bandvefur			
Bakverkir	Algengar	3 (3,2)	0
Vöðvakippir	Algengar	2 (2,1)	0
Liðverkir	Algengar	2 (2,1)	0
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Þreyta	Mjög algengar	19 (20,2)	1 (1,1)
Útlægur bjúgur	Algengar	3 (3,2)	0
Hiti	Algengar	2 (2,1)	0
Lasleiki	Algengar	1 (1,1)	0
Staðbundinn bjúgur	Algengar	1 (1,1)	0
Fjöllíffærabilun	Algengar	1 (1,1)	1 (1,1)
Tútnun	Algengar	1 (1,1)	0
Rannsóknaniðurstöður			
Hækkun á aspartat-aminótransferasa	Algengar	7 (7,4)	1 (1,1)
Hækkun á alanín-aminótransferasa	Algengar	5 (5,3)	1 (1,1)
Hækkun gamma-glútamýltransferasa	Algengar	4 (4,3)	1 (1,1)
Þyngdartap	Algengar	3 (3,2)	0
Hækkað gildi alkalískis fosfatasa í blóði	Algengar	3 (3,2)	0
Hækkað gildi kreatínkínasa í blóði	Algengar	3 (3,2)	1 (1,1)
Fækkun blóðflagna	Algengar	2 (2,1)	0
Aukið kreatínín í blóði	Algengar	2 (2,1)	0

Fækkun eitilfrumna	Algengar	2 (2,1)	0
Fækkun hvíttra blóðkorna	Algengar	2 (2,1)	1 (1,1)
Hækkað gildi samtengds bilirúbíns	Algengar	1 (1,1)	0
Aukning á prokalsítóníni	Algengar	1 (1,1)	0

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hækkuð gildi lifrarensíma

Hækkun varð á gildum aspartat-aminótransferasa, alanín-aminótransferasa og gamma-glútamýltransferasa á fyrsta mánuði meðferðar með belumosudili og dró úr tíðninni eftir því sem á leið. Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagðar skammtabreytingar í kjölfar hækkaðra gilda lifrarensíma. Sjá kafla 4.4 varðandi ráðlagt eftirlit með lifrarensímum.

Áhrif á blóð

Blóðleysi (öll alvarleikastig) kom fram hjá 12,5% sjúklinga og ≥ 3 . stigs blóðleysi kom fram hjá 4,2% sjúklinga. Í samanteknu greiningunni kom enginn samræmdur munur fram á tíma fram að fyrsta tilviki blóðleysis á milli skammtahópa. Hæsta tíðni blóðleysis var á milli 3 og <6 mánuðir. Eina tilvik verulegrar daufkýrningafæðar kom fram á degi 253, þ.e. um það bil 8 mánuðum eftir að meðferð hófst með belumosudili. Sjá kafla 4.2 varðandi skammtabreytingar vegna aukaverkana.

Skert nýrnastarfsemi

Engin munur var á tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með væga og miðlungsmikla langvinna hýsilsótt þegar hún var metin samkvæmt eðlilegri, vægt skertri og meðalskertri nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með svæsna langvinna hýsilsótt sást hærri tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi samanborið við vægt skerta og eðlilega nýrnastarfsemi.

Börn

Takmörkuð reynsla liggur fyrir hjá unglíngum. Í heildina fengu þrjú unglíngar (tveir í hópnum sem fékk 200 mg einu sinni á dag og einn í hópnum sem fékk 200 mg tvisvar sinnum á dag) belumosudil í rannsókn KD025-213. Eftir markaðssetningu lyfsins og við notkun í sérstökum tilvikum hafa 112 unglíngar fengið meðferð með belumosudili og tilkynnt var um öryggisupplýsingar. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru ógleði (4,6%) og höfuðverkur (2,8%). Upplýsingar um öryggi belumosudils hjá börnum (≥ 12 ára) með langvinna hýsilsótt var í samræmi við þekktar upplýsingar um öryggi hjá fullorðnum hvað varðar tegund, eðli og alvarleika.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekkert þekkt móteitur er til við ofskömmun belumosudils. Heilbrigðum sjálfbóðaliðum hafa verið gefnir stakir skammtar allt að 1.000 mg sem þeir þoldu á viðundandi hátt. Ef til ofskömmunar kemur verður að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til teikna eða einkenna aukaverkana og veita tafarlaust viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AA48.

Verkunarháttur

Belumosudil er sértækur ROCK2-hemill sem miðlar boðleiðum við virkni ónæmisfrumna og boðleiðum við trefjamyndun.

Lyfhrif

Raflifeðlisfræði hjartans

Við 2,2-falda hámarksútsetningu ráðlags leyfilegs skammts lengir belumosudil ekki QT-bil að því marki að það hafi klíniska þýðingu.

Verkun og öryggi

Rannsókn KD025-213

Rannsókn KD025-213 var 2. stigs, opin, fjölsetra rannsókn á belumosudili til meðferðar á sjúklingum með langvinna hýsilsótt. Í fullorðna meðferðarákvörðunarþýðinu (ITT) voru 156 sjúklingar. Sjúklingar 12 ára eða eldri voru gjaldgengir í rannsóknina ef þeir höfðu fengið 2 til 5 fyrri altækar meðferðir og þurftu viðbótarmeðferð. Gjaldgengir sjúklingar fengu barkstera í stöðugum skammti í tvær vikur áður en þátttaka hófst í rannsókninni. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá belumosudil gefið til inntöku í skammtinum 200 mg einu sinni á dag eða 200 mg tvisvar sinnum á dag. Sjúklingar fengu ekki að taka þátt í rannsókninni ef blóðflögur voru $< 50 \times 10^9/l$; heildarfjöldi daufkyrninga $< 1,5 \times 10^9/l$; ASAT eða ALAT $> 3 \times ULN$; heildargallrauði $> 1,5 \times ULN$; QTc(F) > 480 ms; eGFR < 30 ml/min./1,73 m²; eða FEV1 $\leq 39\%$.

Belumosudili var bætt við áframhaldandi notkun hefðbundinna meðferða við langvinnri hýsilsótt á borð við barkstera, kalcíneurínhemla (kalcíneurínhemlar, ciclosporin eða tacrolimus) sirolimus, ljósmeðferð á blóði utan líkama (ECP; extracorporeal photopheresis) og/eða staðbundnar meðferðir eða meðferðir til innöndunar samkvæmt opinberum viðmiðunarreglum ef sjúklingur var á stöðugum skammti/áætlun þegar þátttaka hófst í rannsókninni. Skammvinn aukning á skömmtum barkstera (sem jafngildir allt að 1 mg/kg/dag af prednisoni) í allt að 6 vikur var heimiluð ef langvinn hýsilsótt versnaði. Aukinn skammtur af barksterum í > 6 vikur eða fleiri en 2 tilvik versnunar langvinnrar hýsilsóttar á fyrstu 6 mánuðum meðferðar með belumosudili taldist vera meðferðarrestur sem og ef ný altæk meðferð var hafin við langvinnri hýsilsótt.

Hjá þeim fullorðnu sjúklingum sem voru skráðir í hópinn sem fékk 200 mg einu sinni á dag (N = 78) var miðgildi aldurs 53 ár (á bilinu 21 til 77 ár), 63% voru karlkyns og 85% voru hvítir. Meirihluti (73%) sjúklinga var með svæna langvinna hýsilsótt og 81% sjúklinganna hafði ekki svarað síðustu altæku meðferð sem þeir fengu áður en þeir hófu þátttöku í meðferðinni. Líffærin sem sjúkdómurinn náði til í upphafi voru húð (82%), liðir/vöðvafell (77%), augu (73%), lungu (35%), munnur (53%), vélinda (30%), efri hluti meltingarvegjar (18%), neðri hluti meltingarvegjar (9%) og lifur (13%). Hjá 51% sjúklinga náði sjúkdómurinn til fjögurra líffæra eða fleiri. Algengustu altæku meðferðirnar sem sjúklingarnir notuðu samhliða í lotu 1, degi 1 í rannsókn KD025-213 voru barkstera, kalcíneurínhemlar (tacrolimus eða ciclosporin), sirolimus, mýcófénólatmofetíl og ljósmeðferð á blóði utan líkama. Miðgildi fjölda fyrri meðferða við altækri langvinnri hýsilsótt var 3,0. Í rannsókninni voru einnig skráðir til þátttöku tveir unglingar, 12 og 13 ára, í hópinn sem fékk 200 mg einu sinni á dag.

Aðalendapunktur verkunar sem var heildarsvörunartíðni var skilgreindur sem hlutfall þátttakenda sem náði annaðhvort algjörrri svörun (birtingarmyndir sjúkdómsins í öllum líffærum eða á öllum svæðum gengu til baka) eða hlutasvörun (bati í a.m.k. einu líffæri eða svæði án versnunar í öðru líffæri eða svæði) við hvert mat á svörun sem fer fram eftir að rannsókn hófst í samræmi við sameiginlegt þróunarverkefni Bandarísku heilbrigðisstofnunarinnar um viðmið fyrir klínískrar rannsóknir á langvinnri hýsilsótt (2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD) frá árinu 2014. Aukaendapunktur voru tímalengd svörunar og tími fram að svörun. Svörun, þ.m.t. algjörrri svörun, var náð í öllum líffærum sem komu við sögu (húð, augu, munnur, vélinda, efri

hluti meltingarvegar, neðri hluti meltingarvegar, lifur, lungu og liðir/vöðvafell). Heildarsvörunartíðni og niðurstöður fyrir lykilaukaendapunkta koma fram í töflu 3.

Tafla 3: Besta heildarsvörunartíðni (ORR) og aðrar niðurstöður varðandi verkun, ITT fullorðnir

Breyta	Belumosudil 200 mg einu sinni á dag (N = 78)
ORR (%)	73,1
95% CI af ORR (%)	61,8; 82,5
Algjör svörun (%)	5,1
Hlutasvörun (%)	67,9
ORR eftir 6 mánuði (%)	43,6
95% CI af ORR eftir 6 mánuði	32,4; 55,3
#K-M tímalengd svörunar (aðalendapunktur), miðgildi, vikur (95% CI)	23,9 (11,43; 50,43)
Tími fram að svörun, miðgildi, vikur (bil)	4,43 (3,7; 80,1)

Skammstafanir: CI = öryggisbil; ORR = heildarsvörunartíðni; K-M = Kaplan-Meier; NR= ekki náð; ITT = meðferðarákvörðunarþýði

Athugið: Lokadagsetning gagnasöfnunar: 2. september 2022

Athugið: Tvíhliða, nákvæmt CI af ORR var reiknað út með Clopper Pearson-aðferð.

Athugið: Hópurinn sem svaraði meðferð var notaður fyrir tímalengd svörunar og tíma fram að svörun. Hlutföllin eru reiknuð út frá fjölda sjúklinga í meðferðarþýðinu.

#Tímalengd svörunar (aðalendapunktur) er skilgreind sem tíminn frá fyrstu svörun fram að versnun miðað við bestu svörun (t.d. algjör svörun fram að hlutasvörun eða hlutasvörun fram að skorti á svörun), upphafi nýrrar altækrar meðferðar eða dauðsfalli.

Heildarsvörunartíðni (ORR) - skilgreind sem hlutfall þátttakenda sem náði algjörrri svörun (CR) eða hlutasvörun (PR) á einhverjum tímamarki án þess að vera á nýrri altækri meðferð við langvinnri hýsilsótt í samræmi við sameiginlegt þróunarverkefni Bandarísku heilbrigðisstofnunarinnar um viðmið fyrir klínískrar rannsóknir á langvinnri hýsilsótt (2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD) frá árinu 2014 og samkvæmt mati rannsakenda.

Börn

Alls fengu þrjú unglingar meðferð með 200 mg einu sinni á dag í klínískum rannsóknum með inngripi og var fylgst með svörun við belumosudili hjá þessum sjúklingum. Öryggi og verkun belumosudils hjá unglingum á aldrinum 12 til 18 ára eru studd gögnum úr rannsókn KD025-213.

Í rannsókn KD025-213 fengu tveir unglingar meðferð með 200 mg af belumosudili einu sinni á dag. Annar þeirra náði hlutasvörun. Sá sem sýndi svörun var með tíma fram að svörun (TTR) sem nam 53 dögum og tímalengd svörunar (DOR) var 820 dagar.

Samkvæmt spám byggt á lyfjahvarfalíkani er búist við að verkun og öryggi sé svipuð hjá unglingum og fullorðnum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á belumosudili hjá einum eða fleiri undirhópum barna við langvinnri hýsilsótt (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Miðgildi T_{max} fyrir belumosudil í öllum rannsóknum var u.þ.b. 3 klst. Í kjölfar inntöku staks 200 mg skammts af belumosudili var miðgildi nýtingar (% fráviksstuðull) 64% (17%).

Áhrif fæðu

Hjá heilbrigðum einstaklingum jók gjöf staks 200 mg skammts af belumosudili með fituríki og hitaeningaríki máltíð (800 til 1.000 hitaeningar þar sem u.þ.b. 50% af heildarhitaeiningamagni máltíðarinnar voru úr fitu) C_{max} fyrir belumosudil 2,25-falt miðað við gjöf á fastandi maga og AUC tvöfalt miðað við gjöf á fastandi maga. Miðgildi T_{max} seinkaði um 0,5 klst.

Byggt á lyfjahvarfalíkani fyrir þýði var margfeldismeðaltal AUC (% fráviksstuðull) við jafnvægi hjá sjúklingum með langvinna hýsilsótt sem fengu 200 mg einu sinni á dag ásamt mat 18.800 (33%) klst.·ng/ml; miðgildi C_{max} við jafnvægi var 2.230 (31%) ng/ml. Við gjöf einu sinni á dag var þéttni belumosudils við jafnvægi náð með uppsöfnunarhlutfall 1,2.

Dreifing

Byggt á lyfjahvarfalíkani fyrir þýði var lyfjahvörfum lýst með tveggja hólfa líkani þar sem miðgildi helmingunartíma dreifingar var 1,57 klst. (78%). Miðgildi (% fráviksstuðull) dreifingarrúmmáls fyrir belumosudil í miðhólfinu var 35,8 l (93%). Í *in vitro* sýnum var binding við albúmín í sermi hjá mönnum 99,9% og binding við α 1-sýru glýkóprótein var 98,6%.

Umbrot

Byggt á *in vitro* prófun urðu umbrot belumosudils aðallega fyrir tilstilli CYP ísóformsins CYP3A4 þó svo að CYP2C8, CYP2D6 og UGT1A9 ættu þátt í umbrotunum í minna mæli.

Brotthvarf

Niðurstöður lyfjahvarfalíkans fyrir þýði hjá sjúklingum með langvinna hýsilsótt sýndu að meðalhelmingunartími (% fráviksstuðull) brotthvarfs fyrir belumosudil var 32,9 klst. (15%). Meðalúthreinsun (% CV) belumosudils hjá sjúklingum (% CV) var 12,5 l/klst. (38%).

Niðurstöður rannsóknar á massajafnvægi hjá mönnum (the Human Mass Balance study) benda til þess að útskilnaður með hægðum sé helsta útskilnaðarleiðin (85% skammtsins). Af þeim skammti sem kom fram í hægðum var 30% upphaflegt belumosudil. Minna en 5% af skammtinum komu fram í þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir belumosudili (C_{max} og AUC) virðist vera örlítið hærri en í réttu hlutfalli við skammta fyrir skammtabilið 20 til 500 mg einu sinni á dag en minni en í réttu hlutfalli við skammt fyrir skammta sem eru stærri en 500 mg hjá heilbrigðum einstaklingum. Hjá einstaklingum með langvinna hýsilsótt var aukning á útsetningu frá 200 mg í 400 mg u.þ.b. í hlutfalli við skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum kom enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum belumosudils fram hvað varðar aldur (20 til 77 ár), kynþátt, kyn eða líkamsþyngd (38,6 til 143 kg).

Skert nýrnastarfsemi

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum kom enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum belumosudils fram hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá þeim sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Í töflu 4 eru sýndar breytingar á útsetningu fyrir belumosudili hjá einstaklingum með mismikla skerðingu á lifrarstarfsemi byggt á Child-Pugh flokki og sem ekki eru með hýsilsótt í lifur samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Tafla 4: Áhrif mismikillar skerðingar á lifrarstarfsemi á útsetningu fyrir belumosudili

Stig skerðingar á lifrarstarfsemi	Breytingar á útsetningu fyrir belumosudili hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi			
	Heildarþéttni (óbundin + bundin)		Óbundin þéttni	
	C _{max}	AUC	C _{max}	AUC
Vægt skert (Child-Pugh A)	1,2-föld aukning	1,4-föld aukning	14% lækkun	19% lækkun
Meðalskert (Child-Pugh B)	6% lækkun	1,5-föld aukning	12% lækkun	1,4-föld aukning
Verulega skert (Child-Pugh C)	1,3-föld aukning	4,2-föld aukning	5,4-föld aukning	16-föld aukning

Börn

Engin merki um mun hvað varðar lyfjahvörf kom fram hjá þeim þremur unglingum sem takmörkuð gögn um lyfjahvörf eru tiltæk fyrir.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á endurteknum skömmtum komu fram eiturverkanir við meðalþéttni belumosudils í plasma sem var lægri eða svipuð og áætluð útsetning hjá mönnum og í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun komu fram eiturverkanirnar við minni en áætlaða útsetningu hjá mönnum.

Engar vísbendingar um sérstaka hættu fyrir menn hvað varðar lyfjafræðilegt öryggi eða eiturverkanir á erfðaeftni komu fram í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Í rannsóknum á endurteknum skömmtum til inntöku hjá rottum og hundum komu skaðleg áhrif, hjá annarri eða báðum dýrategundum, fram sem eiturverkanir í meltingarvegi (uppköst, linar hægðir, og/eða óeðlilegt svart innihald, aukin munnvatnsmyndun), í lifur (hækkuð lifrarením, ofstækkun/aukun þyngd líffæra og gallteppa/bólga), í nýrum (hækkað þvagefni í blóði, breytingar á píplum, litun, innanfrumupróteinbólur í þekju), í blóði og eitlum (endurmyndandi blóðleysi, eitilfrumufækkun í milta og hóstarkirtli) og í æxlunarfærum.

Skert frjósemi

Hjá karlrottum og -hundum fólust eiturverkanir í minni þyngd eistnalypa og eistna sem tengdist óeðlilegum niðurstöðum varðandi sæði eins og fjölhreiddra, tvíhliða hrörnun sáðfruma í eistnalyppum og eistum og fjölkjörnóttum óþroskuðum sáðfrumum í eistum, minnkuðum hreyfanleika og fjölda sáðfruma. Í rannsóknum á endurteknum skömmtum voru breytingarnar afturkræfar hjá hundum en gengu ekki að fullu til baka hjá rottum.

Hjá kvenrottum kom fram minni þyngd legs sem samsvaraði vanvexti í legi/leghálsi og minnkuð eggþúsmyndun í eggjastokkum tengd óeðlilegri minnkun líkamsþyngdar. Þessar breytingar voru afturkræfar.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Skaðleg áhrif hjá kvenrottum (sem fengu meðferð með belumosudili eða fengu ekki meðferð en mökuðust við karldýr sem höfðu fengið meðferð) voru aukin tíðni fangláta fyrir og eftir hreiðrun, færri lífvænlegir fósturvísar og vansköpun fóstura þ.m.t. vöntun á endaparmsopi og hala, naflastrengshauull og hvelfingslaga höfuð.

Hjá kaninum kom fram eiturverkun á móður og áhrif á þroska fósturvísis/fósturs (þ.m.t. bráðafósturlát, aukning á tíðni fangláts eftir hreiðrun, lækkað hlutfall lifandi fóstura og lækkuð líkamsþyngd fóstura og vansköpun á beinagrind/útvortis vansköpun).

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engin krabbameinsvaldandi áhrif voru tilkynnt hjá erfðabreyttum músunum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Hýprómellósi
Natríumkroskarmellósi
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða

Töfluhúð

Pólývínýlalkóhól (E 1203)
Títantvíoxíð (E 171)
Makrógól (E 1521)
Talkúm (E 553b)
Gult járnnoxíð (E 172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Háþéttnipólýetýlen (HDPE) glas með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni og þurrkefni úr kísilhlaupi.

Pakkningastærð: 28 eða 30 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarreglur við notkun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 201/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UN DANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
<p>Til að staðfesta verkun og öryggi Rezurock hjá fullorðnum og börnum (12 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 40 kg) með langvinna hýsilsótt (cGVHD), þegar önnur lyf sem samþykkt eru til notkunar við langvinnri hýsilsótt veita takmarkaðan klínískan ávinning eða henta ekki, skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöðu í rannsókn EFC22965, sem er III. stigs, slembiröðuð, opin, fjölsetra rannsókn á belumosudili samanborið við bestu mögulegu meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun.</p>	<p>Q4 2029</p>

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

REZUROCK 200 mg filmuhúðaðar töflur
belumosudil

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur belumosudil mesýlat sem jafngildir 200 mg af belumosudili.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rezurock 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

GLAS

1. HEITI LYFS

REZUROCK 200 mg filmhúðaðar töflur
belumosudil

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur belumosudil mesýlat sem jafngildir 200 mg af belumosudili.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmhúðaðar töflur

28 filmhúðaðar töflur
30 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2015/001 28 töflur

EU/1/26/2015/002 30 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Rezurock 200 mg filmuhúðaðar töflur belumosudil

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rezurock og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rezurock
3. Hvernig nota á Rezurock
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rezurock
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rezurock og við hverju það er notað

Rezurock inniheldur virka efnið belumosudil sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnast ónæmisbælandi lyf.

Rezurock er notað til meðferðar hjá fullorðnum og börnum (12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg) með langvinna hýsilsótt þegar aðrir meðferðarkostir veita takmarkaðan klínískan ávinning, henta ekki eða hafa verið fullreindir.

Langvinn hýsilsótt getur komið fram vikum eða mánuðum eftir að gengist er undir ígræðslu beinmergs- eða stofnfruma (blóðmyndandi frumur). Frumurnar sem græddar eru úr líffæragjafanum (græðlingur) ráðast á líkamann (hýsil) sem veldur bólgu og skemmdum í mörgum líffærum eins og í húð, lifur eða meltingarfærum.

Virka innihaldsefni Rezurock, belumosudil, virkar á þann hátt að það blokkar ensím (prótein) sem nefnist ROCK2 sem á þátt í því hvernig ónæmiskerfið (náttúrulegt varnarkerfi líkamans) virkar. Það dregur úr bólgu og frekari skemmdum á líffærum.

2. Áður en byrjað er að nota Rezurock

Ekki má nota Rezurock

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir belumosudili eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- við meðgöngu eða brjóstagjöf
- ef þú ert með alvarlega lifrarkvilla en ert ekki með hýsilsótt í lifur

Ef þú ert óviss hvort eitthvað af ofantöldu eigi við um þig skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú tekur Rezurock.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rezurock er notað ef þú:

- ert þunguð eða þungun er fyrirhuguð þar sem Rezurock getur skaðað ófætt barn (sjá kaflann „Meðganga, brjóstagið, frjósemi og getnaðarvarnir“).
- ert með barn á brjósti eða brjóstagið er fyrirhuguð þar sem Rezurock getur hugsanlega valdið alvarlegum aukaverkunum hjá börnum sem höfð eru á brjósti (sjá kaflann „Meðganga, brjóstagið, frjósemi og getnaðarvarnir“).
- ert með lifrarkvilla. Þú þarft að fara í blóðprufur áður en meðferð með Rezurock hefst og meðan á henni stendur þ. á m. verða gerð próf til að fylgjast með því hversu vel lifrin starfar.
- notar önnur lyf (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Rezurock“).

Börn

Rezurock á hvorki gefa börnum yngri en 12 ára né börnum sem vega minna en 40 kg þar sem Rezurock hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Rezurock

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Rezurock getur haft áhrif á hvernig önnur lyf virka og önnur lyf geta haft áhrif á hvernig Rezurock virkar.

Látið lækinn sérstaklega vita ef einhver eftirfarandi lyfja eru notuð því vera má að lækinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja eða skammtinum af Rezurock.

Eftirfarandi lyf kunna að draga úr virkni Rezurock með því að draga úr magni Rezurock í blóði:

- Rifampin (notað við berklum).
- Prótónupumpuhemlar svo sem omeprazol eða rabeprazol (notað til að draga úr framleiðslu magasýra).
- Önnur lyf sem draga úr magasýrum (notuð til að draga úr framleiðslu magasýra).

Rezurock getur aukið hættuna á aukaverkunum þessara lyfja með því að auka magn þeirra í blóði:

- Statín eins og rosuvastatin (notað til að lækka kólesteról).
- Dabigatran (notað til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa í líkamanum).
- Raltegravir (notað við HIV).
- Sirolimus eða tacrolimus (notað til að koma í veg fyrir hýsilsótt).

Ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofantöldu eigi við um þig skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú tekur Rezurock.

Á meðan þú tekur Rezurock skaltu aldrei byrja að taka nýtt lyf án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn. Þetta á við um lyfseðilskyld lyf, lyf sem fengin eru án lyfseðils (lausasölulyf) og jurtafylling eða óhefðbundnar meðferðir.

Haltu lista yfir lyfin sem þú notar til að sýna læknum eða lyfjafræðingi þegar þú byrjar að taka nýtt lyf.

Notkun Rezurock með mat

Rezurock þarf að taka með máltíð. Sjá kafla 3.

Meðganga, brjóstagið, frjósemi og getnaðarvarnir

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal láta lækni vita tafarlaust. Ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Meðganga

Ekki má nota Rezurock á meðgöngu þar sem Rezurock getur skaðað ófætt barn. Læknirinn gengur úr skugga um hvort þú ert þunguð áður en meðferð hefst. Ef þú verður þunguð á meðan þú tekur Rezurock skaltu láta lækinn vita tafarlaust.

Getnaðarvarnir

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð gengur læknirinn úr skugga um hvort þú sért þunguð áður en meðferð með Rezurock er hafin. Það er vegna þess að Rezurock getur skaðað ófætt barn. Þú verður að nota áreiðanlega og örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Rezurock stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta skammtinn.

Ef þú ert karl sem átt maka sem getur orðið þungaður, á makinn að forðast þungun á meðan þú tekur Rezurock. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Rezurock stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta skammtinn.

Leitaðu ráða hjá læknum varðandi hvaða getnaðarvörn þú átt að nota meðan á meðferð með Rezurock stendur.

Brjóstagjöf

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Rezurock stendur og í a.m.k. einu viku eftir síðasta skammtinn. Rezurock getur verið skaðlegt fyrir barn sem er á brjósti.

Frjósemi

Samkvæmt dýrarannsóknnum getur Rezurock valdið tímabundinni ófrjósemi.

Akstur og notkun véla

Þú skalt ekki aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir þreytu eða sundli eftir að þú tekur Rezurock.

Rezurock inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Rezurock

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur hjá fullorðnum og unglingum (12 ára og eldri og sem vege a.m.k. 40 kg) er ein tafla (inniheldur 200 mg af belumosudili) til inntöku einu sinni á dag (um munn) á sama tíma á hverjum degi.

Kyngið töflunum í heilu lagi með glasi af vatni og með máltíð.

Læknirinn gæti aukið skammt Rezurock ef þú tekur einnig ákveðin önnur lyf sem geta haft áhrif á hvernig belumosudil virkar.

Læknirinn gæti sagt þér að hætta að taka Rezurock tímabundið eða fyrir fullt og allt, eftir því hversu vel þú þolir meðferðina.

Lengd meðferðar

Meðferð skal haldið áfram þar til læknirinn segir til um að hætta.

Ef notaður er stærri skammtur Rezurock en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða farðu á næsta sjúkrahús ef þú hefur tekið of stóran skammt af Rezurock. Taktu umbúðir lyfsins með þér.

Ef gleymist að nota Rezurock

Ef skammtur af Rezurock gleymist á að taka hann eins fljótt og hægt er sama dag, eingöngu ef:

- þú tekur Rezurock einu sinni á dag og færri en 12 klst. eru liðnar síðan þú áttir að taka síðasta skammt
- þú tekur Rezurock tvisvar sinnum á dag og færri en 6 klst. eru liðnar síðan þú áttir að taka síðasta skammt

Eftir að skammturinn sem gleymdist hefur verið tekinn skaltu taka næsta skammt af Rezurock á venjulegum tíma.

Ef skammtur af Rezurock gleymist skaltu ekki taka hann ef:

- ef þú tekur Rezurock einu sinni á dag og fleiri en 12 klst. eru liðnar síðan þú áttir að taka síðasta skammt
- þú tekur Rezurock tvisvar sinnum á dag og fleiri en 6 klst. eru liðnar síðan þú áttir að taka síðasta skammt

Í þessum tilfellum á að sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt af Rezurock á venjulegum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið Rezurock

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið Rezurock skaltu ekki taka annan skammt. Takið næsta skammt af Rezurock á venjulegum tíma.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar.

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna algengra alvarlegra aukaverkana (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hósti, verkur fyrir brjósti, mæði, hiti. Þetta geta verið einkenni lungnabólgu.
- Tilfinning um að ná ekki andanum eða geta ekki hugsað skýrt. Þetta geta verið einkenni súrefnisskorts.
- Bólga í dýpsta lagi húðvefjarins. Þetta geta verið einkenni húðbeðsbólgu.
- Kviðverkir, niðurgangur, hiti. Þetta geta verið einkenni sýkingar í ristli.
- Bólga sem hefur áhrif á augnlok og húðina í kring. Þetta geta verið einkenni augntóttarhimnubólgu.
- Hiti, kuldaheillur og lágur blóðþrýstingur. Þetta geta verið einkenni stafýlókokkasýkingar í blóði.
- Kvef, sýking í nefi eða hálsi (efri hluta öndunarvegur).
- Mæði og verkur fyrir brjósti. Þetta geta verið einkenni lungnablóðreks (blóðtappi í blóðæðum lungna).
- Niðurgangur
- Ógleði
- Sár á tungunni sem ekki gróa geta verið merki um að óeðlilegar frumur séu til staðar (sem geta orðið illkynja). Þetta geta verið einkenni misvaxtar í tungu.
- Uppköst

- Mikið máttleysi, uppköst, hiti, kuldahrollur, ringlun og hraður hjartsláttur. Þetta geta verið einkenni þess að tvö eða fleiri líffæri séu að bila og nái ekki lengur að styðja við lífsnauðsynlega líkamsstarfssemi (fjöllíffærabilun).

Aðrar aukaverkanir

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a. þær sem taldar eru upp hér á eftir. Láttu lækninn vita ef þessar aukaverkanir verða alvarlegar.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Höfuðverkur
- Mikil þreyta

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Lítil fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- Vanvirkur skjaldkirtill
- Minnkuð matarlyst
- Há blóðsykursgildi (blóðsykurshækkun)
- Lág fosfatgildi í blóði (blóðfosfatlækkun)
- Há fitugildi í blóði (blóðfituhækkun)
- Taugaskemmdir í hand- og fótleggjum (útlægur taugakvilli)
- Sundl
- Tilfinning eins og dofi og náladofi (náladofi)
- Hár blóðþrýstingur
- Skyndileg mæði eða öndunarerfiðleikar
- Hósti
- Hægðatregða
- Magaverkur (kviðverkur)
- Þroti í kvið
- Óþægindi í kvið
- Bakverkir
- Sinadráttur (vöðvakrampar)
- Liðverkir
- Bólga einkum á ökklum og fótum (útlægur bjúgur)
- Hiti
- Próf sem sýna óeðlilega lifrarstarfssemi
- Þyngdartap
- Hækkun gildi kreatínínasa, sem er ensím (prótein) sem losnar út í blóðið þegar vöðvi verður fyrir skemmdum
- Lækkun gildi blóðflagna, sem hjálpa blóðinu að storkna
- Hækkun gildi kreatíníns, sem er merki um versnandi nýrnakvilla
- Lækkun gildi eítílfrumna í blóði sem er tiltekin tegund hvítra blóðkorna
- Fækkun hvítra blóðkorna
- Kviðverkir, niðurgangur, hiti. Þetta geta verið einkenni maga- og garnabólgu
- Bólga í nefi og hálsi
- Sýking í kinnholum (skútabólga)
- Höfuðverkur (mígreni)
- Lágur blóðþrýstingur
- Kláði
- Útbrot
- Húðbólga með stórum blöðrum (blöðrukvilli)
- Almenn vanlíðan (lasleiki)
- Staðbundinn bjúgur
- Gul húð og augu (hækkun á samtengdu bilirúbíni)
- Hækkun gildi prókalsítóníns, próteins í blóði sem er merki um sýkingu

Læknirinn gæti breytt skammtinum af Rezurock, hætt meðferðinni tímabundið eða hætt fyrir fullt og allt meðferðinni með Rezurock ef þú færð tilteknar aukaverkanir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rezurock

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rezurock inniheldur

Virka innihaldsefnið er belumosudil (sem mesýlat). Hver tafla inniheldur 200 mg af belumosudili.

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni: Örkristallaður sellulósi, hýprómellósi natríumkroskarmellósi, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða.

Töfluhúð: Pólývínýlalkóhól (E 1203), títantvíoxíð (E 171), makrógól (E 1521), talkúm (E 553b), gult járnnoxíð (E 172).

Lýsing á útliti Rezurock og pakkningastærðir

Rezurock filmuhúðaðar töflur eru fölgular eða gular sporöskjulaga töflur merktar með „KDM“ á annarri hliðinni og „200“ á hinn hliðinni.

Rezurock er í plastglasi með barnaöryggislöki í pakkningastærðum með 28 eða 30 filmuhúðuðum töflum. Í glasinu er þurrkefnishylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf.: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Frakkland

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI IV
NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU SKILYRTS
MARKADSLEYFIS

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Skilyrt markaðsleyfi**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu skilyrts markaðsleyfis eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).