

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REZUROCK 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene belumosudil mesilato, equivalente a 200 mg di belumosudil.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compressa di forma ovale, di colore da giallo pallido a giallo, con "KDM" su un lato e "200" sull'altro lato, con dimensioni di 7,4 x 14,8 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

REZUROCK è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici (di età pari o superiore a 12 anni con un peso corporeo di almeno 40 kg) affetti da malattia cronica del trapianto contro l'ospite (*chronic Graft-Versus-Host Disease*, cGVHD) quando le altre opzioni terapeutiche forniscono un beneficio clinico limitato, non risultano adeguate o sono state esaurite.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da medici esperti nella gestione della cGVHD.

Posologia

La dose raccomandata è di 200 mg somministrati per via orale una volta al giorno in concomitanza del pasto.

Il trattamento è raccomandato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Prima di iniziare il trattamento, devono essere eseguiti una conta ematica completa ed esami di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4). L'inizio di belumosudil in pazienti con piastrine $< 50 \times 10^9/L$ o conta assoluta dei neutrofili $< 1,5 \times 10^9/L$ dovrebbe essere basato su un attento monitoraggio dei valori di laboratorio e sulla valutazione clinica.

Modifiche della dose dovute a reazioni avverse

Esami di funzionalità epatica devono essere eseguiti almeno mensilmente per tutta la durata del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Modifiche della dose raccomandata in caso di reazioni avverse sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1: Modifiche della dose raccomandata in caso di reazioni avverse

Reazione avversa	Gravità*	Modifica della dose
Epatotossicità	ALT o AST di Grado 3 (> 5 a 20 × ULN) o bilirubina di Grado 2 (> 1,5 a 3 × ULN)	Sospendere il trattamento fino al recupero a ≤ Grado 1, quindi riprendere la dose raccomandata di belumosudil e monitorare le analisi di laboratorio per la tossicità.
	ALT o AST di Grado 4 (> 20 × ULN) o bilirubina di Grado ≥ 3 (> 3 × ULN)	Interrompere definitivamente il trattamento.
Altre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8)	Grado 3	Sospendere il trattamento fino al recupero a ≤ Grado 1, quindi riprendere la dose raccomandata di belumosudil e monitorare la tossicità.
	Grado 4	Interrompere definitivamente il trattamento.

ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; ULN = limite superiore della norma

*Grado 1 è lieve, il Grado 2 è moderato, il Grado 3 è severo, il Grado 4 è pericoloso per la vita. I gradi di tossicità sono in conformità ai criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute Versione 4.03 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4.03)

Modifiche della dose dovute a interazioni farmacologiche

I forti induttori del CYP3A4 e gli inibitori della pompa protonica riducono l'esposizione di belumosudil (vedere paragrafo 4.5).

Forti induttori del CYP3A

Quando somministrato in associazioni a forti induttori del CYP3A, la dose raccomandata è di 200 mg due volte al giorno in concomitanza del pasto.

Inibitori di pompa protonica

Quando somministrato in associazioni a inibitori di pompa protonica, la dose raccomandata è di 200 mg due volte al giorno in concomitanza del pasto.

Dose assunta in ritardo o saltata

In caso di dose assunta in ritardo o saltata:

Una dose dovrebbe essere assunta il prima possibile lo stesso giorno se:

- una dose da 200 mg è stata saltata con un ritardo pari o inferiore a 12 ore per la somministrazione una volta al giorno OPPURE
- una dose da 200 mg è stata saltata con un ritardo pari o inferiore a 6 ore per la somministrazione due volte al giorno (vedere paragrafo 4.5)

Per la dose successiva, deve essere ripreso il programma abituale.

Una dose non dovrebbe essere assunta se:

- una dose è stata saltata con un ritardo superiore a 12 ore per la somministrazione una volta al giorno OPPURE
- una dose è stata saltata con un ritardo superiore a 6 ore per la somministrazione due volte al giorno (vedere paragrafo 4.5)

Per la dose successiva, dovrebbe essere ripreso il programma abituale.

Se un paziente vomita dopo l'assunzione di una dose, la dose successiva dovrebbe essere assunta all'orario abituale.

In caso di dose saltata, al paziente dovrebbe essere indicato di non assumere dosi aggiuntive per compensare la dose saltata.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

L'uso in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) senza GVHD epatica è controindicato (vedere paragrafo 4.3). L'uso in pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) senza GVHD epatica non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose quando si somministra belumosudil a pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderato (clearance della creatinina ≥ 30 mL/min).

Non sono disponibili dati per i pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) o per i pazienti con nefropatia allo stadio terminale in dialisi (vedere paragrafo 5.2). I pazienti devono essere attentamente monitorati in relazione alla sicurezza e all'efficacia durante il trattamento con belumosudil.

Anziani (≥ 65 anni)

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose aggiuntivi per i pazienti anziani (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di REZUROCK nei pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni e con peso corporeo inferiore a 40 kg non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse rivestite con film devono essere assunte intere con acqua all'incirca alla stessa ora ogni giorno in concomitanza del pasto (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) senza GVHD epatica (vedere paragrafo 5.2).

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono verificare lo stato di gravidanza prima di iniziare il trattamento con belumosudil e devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con belumosudil e fino ad almeno una settimana dopo l'ultima dose di belumosudil.

Nel caso in cui durante il trattamento con belumosudil si verifici una gravidanza, deve essere effettuata una valutazione rischio/beneficio su base individuale con un'attenta consulenza in merito ai potenziali rischi per il feto (vedere paragrafo 4.6). La paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile

Durante l'assunzione di belumosudil, i pazienti di sesso maschile con partner femminili in età fertile devono essere informati che le loro partner devono evitare di rimanere incinte e dei potenziali rischi per il feto.

I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con belumosudil e fino a una settimana dopo l'ultima dose di belumosudil (vedere paragrafo 4.6).

Allattamento

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di belumosudil (vedere paragrafo 4.6).

Fertilità

Sulla base dei risultati testicolari e degli effetti sullo sperma osservati negli studi sugli animali condotti su ratti e cani, belumosudil può compromettere la fertilità maschile (vedere paragrafo 4.6).

Epatotossicità

Negli studi clinici con belumosudil sono stati osservati aumenti delle analisi di funzionalità epatica e generalmente si sono verificati precocemente durante il trattamento, con una riduzione dell'incidenza successivamente (vedere paragrafo 4.8). Esami di funzionalità epatica devono essere eseguiti prima dell'inizio del trattamento e monitorati almeno mensilmente durante il trattamento e la dose deve essere aggiustata per tossicità di Grado ≥ 2 (vedere paragrafo 4.2).

CYP3A4 e substrati del P-gp

Belumosudil è un inibitore sia del CYP3A4 che del P-gp. La co-somministrazione di belumosudil con medicinali che sono substrati di entrambi CYP3A4 e P-gp (es. tacrolimus, sirolimus) potrebbe portare ad aumento delle loro concentrazioni (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose in base alle rispettive informazioni prescrittive. Si raccomanda un attento monitoraggio del trattamento fino al raggiungimento dello stato stazionario.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto degli induttori del CYP3A su belumosudil

La somministrazione concomitante di dosi multiple di rifampicina (un forte induttore del CYP3A4) ha ridotto la C_{max} di belumosudil del 59% e l'AUC del 72%. La somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A4 (per es., carbamazepina, fenitoina, rifampina [rifampicina], iperico [Hypericum perforatum]) con belumosudil può ridurre l'esposizione a belumosudil, il che può ridurre l'efficacia. La somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A4 non è raccomandata. Tuttavia, se è necessaria la somministrazione concomitante, la dose di belumosudil dovrebbe essere aumentata a

200 mg due volte al giorno. Si raccomanda di riprendere la dose di belumosudil 200 mg una volta al giorno entro 1 giorno dall'ultima somministrazione del forte induttore del CYP3A.

Si ritiene che la somministrazione concomitante di induttori moderati del CYP3A4, per es., efavirenz, abbia un effetto ridotto su belumosudil rispetto a forti induttori del CYP3A4. La somministrazione concomitante di induttori moderati del CYP3A4 con belumosudil può ridurre l'esposizione a belumosudil. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose.

Effetto degli inibitori della pompa protonica su belumosudil

La somministrazione concomitante di dosi multiple di rabeprazolo ha ridotto la C_{max} di belumosudil dell'87% e l'AUC dell'80%. La somministrazione concomitante di dosi multiple di omeprazolo ha ridotto la C_{max} di belumosudil del 68% e l'AUC del 47%. La somministrazione concomitante di inibitori della pompa protonica con belumosudil potrebbe ridurre l'esposizione a belumosudil, il che potrebbe ridurre l'efficacia. Pertanto, la dose di belumosudil dovrebbe essere aumentata a 200 mg due volte al giorno.

Effetto di altri inibitori della secrezione acida gastrica su belumosudil

La somministrazione concomitante di belumosudil con inibitori della secrezione acida gastrica (per es., antagonisti di H₂ e antiacidi) diversi dagli inibitori della pompa protonica potrebbe ridurre l'esposizione a belumosudil. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Si raccomanda di assumere belumosudil 2 ore prima o 12 ore dopo l'assunzione dell'inibitore della secrezione acida gastrica.

Effetto di belumosudil su altri medicinali

Belumosudil è un inibitore di OATP1B1 e BCRP. La somministrazione concomitante di belumosudil (200 mg una volta al giorno) ha aumentato l'AUC e la C_{max} di rosuvastatina (substrato di OATP1B1 e BCRP) rispettivamente di 4,4 volte e di 3,6 volte. La somministrazione concomitante di belumosudil con substrati di OATP1B1 e BCRP, per i quali variazioni della concentrazione potrebbero portare a gravi tossicità, non è raccomandata. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, la(e) dose(i) del substrato di OATP1B1 e BCRP dovrebbe (dovrebbero) essere ridotta(e) in accordo alle rispettive informazioni sul prodotto.

Belumosudil è un inibitore di P-gp. La somministrazione concomitante di belumosudil (200 mg una volta al giorno) ha aumentato l'AUC e la C_{max} di dabigatran (substrato di P-gp) rispettivamente di 2,1 volte e di 2,4 volte. La somministrazione concomitante di belumosudil con substrati di P-gp, per i quali piccole variazioni della concentrazione potrebbero portare a gravi tossicità, non è raccomandata. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, la(e) dose(i) del substrato di P-gp dovrebbe (dovrebbero) essere ridotta(e) in accordo alle rispettive informazioni sul prodotto.

Belumosudil è un inibitore di UGT1A1. La somministrazione concomitante di belumosudil (200 mg una volta al giorno) con raltegravir (substrato di UGT1A1) ha ridotto l'esposizione a raltegravir glucoronide del 40%. La somministrazione concomitante di belumosudil con substrati sensibili di UGT1A1, per i quali piccole variazioni della concentrazione potrebbero portare a gravi tossicità, non è raccomandata. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, la(e) dose(i) del substrato di UGT1A1 dovrebbe (dovrebbero) essere ridotta(e) in accordo alle rispettive informazioni sul prodotto.

Substrati di CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4

Risultati *in vitro* hanno dimostrato che belumosudil è un inibitore reversibile e tempo-dipendente del CYP1A2, CYP3A4/5 e un inibitore tempo-dipendente del CYP2C19.

Non è possibile escludere l'inibizione clinica di questi enzimi CYP in presenza di belumosudil alla dose raccomandata di 200 mg una volta al giorno. La co-somministrazione di belumosudil con substrati sensibili di questi enzimi, per i quali piccole variazioni della concentrazione potrebbero

portare a gravi tossicità, non è raccomandata. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, la(e) dose(i) del substrato dovrebbe (dovrebbero) essere ridotta(e) in accordo alle rispettive informazioni sul prodotto.

Tacrolimus e sirolimus

Belumosudil è un inibitore sia di CYP3A4 che di P-gp. La somministrazione concomitante di belumosudil con medicinali substrati di entrambi CYP3A4 e P-gp (es. tacrolimus, sirolimus) potrebbe aumentare significativamente le loro concentrazioni plasmatiche. Uno stretto monitoraggio terapeutico è raccomandato fino al raggiungimento dello stato stazionario (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con belumosudil e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di belumosudil (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con belumosudil e per una settimana dopo l'ultima dose di belumosudil (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di belumosudil in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). REZUROCK è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). REZUROCK non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive altamente efficaci.

Allattamento

Non è noto se belumosudil/metaboliti siano secreti nel latte di animali o nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. L'allattamento è controindicato (vedere paragrafo 4.3) durante il trattamento con REZUROCK e per almeno una settimana dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.4).

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo per determinare i potenziali effetti di belumosudil sulla fertilità nelle donne e negli uomini.

Studi di tossicità a dose ripetuta di belumosudil nei ratti hanno dimostrato effetti avversi di tossicità generale che si manifestano in basso peso corporeo e che possono portare a compromissione della fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

Sulla base dei risultati testicolari e degli effetti sullo sperma osservati negli studi sugli animali, belumosudil può compromettere la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

REZUROCK altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Può causare stanchezza o vertigini (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti manifestano sintomi correlati, non è raccomandato guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state stanchezza (20,2%), diarrea (12,8%), nausea (11,7%), cefalea (10,6%), vomito (8,5%) e aspartato aminotransferasi (AST) aumentata (7,4%), alanina aminotransferasi (ALT) aumentata (5,3%) e gamma-glutamilttransferasi (GGT) aumentata (4,3%).

La reazione avversa di Grado 3 o 4 più comune è stata l'infezione polmonare, ipossia e diarrea (2,1% ciascuna).

Le reazioni avverse gravi sono state infezione polmonare (2,1%) e cellulite, infezione dell'intestino crasso, cellulite periorbitale, batteriemia stafilococcica, infezione delle vie respiratorie superiori, ipossia, embolia polmonare, diarrea, nausea, displasia della lingua, vomito e sindrome da disfunzione multiorgano (1,1% ciascuna).

La reazione avversa più comune che ha portato all'interruzione del trattamento è stata la nausea (2,1%).

Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione della dose si sono verificate nel 14,9% dei pazienti e sono state nausea (2,1%) e gastroenterite, infezione dell'intestino crasso, cellulite periorbitale, infezione polmonare, ALT aumentata, creatinfosfochinasi ematica aumentata, GGT aumentata, procalcitonina aumentata, diarrea, vomito, stanchezza, embolia polmonare, neutropenia, artralgia, neuropatia periferica e dermatite bollosa (1,1% ciascuno).

I dati di sicurezza a lungo termine oltre 12 mesi hanno dimostrato che il 13,8% dei pazienti nel gruppo trattato con 200 mg al giorno ha manifestato almeno un evento avverso correlato. Le reazioni avverse correlate osservate più frequentemente sono state diarrea (4,3%), infezioni delle vie aeree superiori (2,1%), nausea (2,1%) e calo ponderale (2,1%).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 2 presenta la categoria di frequenza per le reazioni avverse segnalate in tutte le sperimentazioni cliniche in aperto con belumosudil 200 mg una volta al giorno in 94 pazienti. La durata mediana del trattamento era di 9,18 mesi (intervallo da 0,46 a 83,75 mesi).

La loro frequenza è definita usando le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2: Reazioni avverse

Reazioni avverse	Tutti i gradi di gravità categoria di frequenza	Tutti i gradi (%)	Grado 3-4 (%)
Infezioni ed infestazioni			
Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune	4 (4,3)	0
Polmonite	Comune	2 (2,1)	2 (2,1)
Cellulite	Comune	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastroenterite	Comune	1 (1,1)	0
Infezione dell'intestino crasso	Comune	1 (1,1)	0
Nasofaringite	Comune	1 (1,1)	0
Cellulite periorbitale	Comune	1 (1,1)	0

Sinusite	Comune	1 (1,1)	1 (1,1)
Batteriemia da stafilococco	Comune	1 (1,1)	0
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Anemia	Comune	3 (3,2)	0
Neutropenia	Comune	1 (1,1)	1 (1,1)
Patologie endocrine			
Ipotiroidismo	Comune	2 (2,1)	0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Appetito ridotto	Comune	6 (6,4)	1 (1,1)
Iperglicemia	Comune	4 (4,3)	0
Ipofosfatemia	Comune	2 (2,1)	0
Iperlipidemia	Comune	2 (2,1)	0
Patologie del sistema nervoso			
Cefalea	Molto comune	10 (10,6)	0
Neuropatia periferica	Comune	4 (4,3)	0
Vertigini	Comune	2 (2,1)	0
Parestesia	Comune	2 (2,1)	0
Emicrania	Comune	1 (1,1)	0
Patologie vascolari			
Ipertensione	Comune	2 (2,1)	1 (1,1)
Ipotensione	Comune	1 (1,1)	1 (1,1)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Dispnea	Comune	6 (6,4)	1 (1,1)
Tosse	Comune	2 (2,1)	0
Ipossia	Comune	2 (2,1)	2 (2,1)
Embolia polmonare	Comune	2 (2,1)	1 (1,1)
Patologie gastrointestinali			
Nausea	Molto comune	11 (11,7)	1 (1,1)
Diarrea	Molto comune	12 (12,8)	2 (2,1)
Vomito	Comune	8 (8,5)	1 (1,1)
Stipsi	Comune	5 (5,3)	1 (1,1)
Dolore addominale	Comune	2 (2,1)	0
Distensione dell'addome	Comune	2 (2,1)	0
Fastidio addominale	Comune	2 (2,1)	0
Displasia linguale	Comune	1 (1,1)	0
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo			
Prurito	Comune	1 (1,1)	0
Eruzione cutanea	Comune	1 (1,1)	0
Dermatite bollosa	Comune	1 (1,1)	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Dolore alla schiena	Comune	3 (3,2)	0
Spasmi muscolari	Comune	2 (2,1)	0
Artralgia	Comune	2 (2,1)	0
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Stanchezza	Molto comune	19 (20,2)	1 (1,1)
Edema periferico	Comune	3 (3,2)	0

Piressia	Comune	2 (2,1)	0
Malessera	Comune	1 (1,1)	0
Edema localizzato	Comune	1 (1,1)	0
Sindrome da disfunzione multiorgano	Comune	1 (1,1)	1 (1,1)
Gonfiore	Comune	1 (1,1)	0
Esami diagnostici			
Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune	7 (7,4)	1 (1,1)
Alanina aminotransferasi aumentata	Comune	5 (5,3)	1 (1,1)
Gamma-glutamilttransferasi aumentata	Comune	4 (4,3)	1 (1,1)
Calo ponderale	Comune	3 (3,2)	0
Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Comune	3 (3,2)	0
Creatinfosfochinasi ematica aumentata	Comune	3 (3,2)	1 (1,1)
Conta delle piastrine diminuita	Comune	2 (2,1)	0
Creatinina ematica aumentata	Comune	2 (2,1)	0
Conta linfocitaria diminuita	Comune	2 (2,1)	0
Conta dei leucociti diminuita	Comune	2 (2,1)	1 (1,1)
Bilirubina coniugata aumentata	Comune	1 (1,1)	0
Procalcitonina aumentata	Comune	1 (1,1)	0

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aumento degli enzimi epatici

AST, ALT e GGT sono aumentati entro il primo mese di trattamento con belumosudil con l'incidenza successivamente diminuita. Per le modifiche raccomandate della dose dopo aumenti degli enzimi epatici, vedere paragrafo 4.2. Per il monitoraggio raccomandato degli enzimi epatici, vedere paragrafo 4.4.

Reazioni ematologiche

L'anemia (tutti i gradi di gravità) si è verificata nel 12,5% dei pazienti e l'anemia di grado ≥ 3 si è verificata nel 4,2% dei pazienti. Non vi sono state differenze costanti nel tempo fino alla prima comparsa di anemia tra i gruppi di dose nell'analisi aggregata. La maggiore incidenza di anemia era compresa tra 3 e <6 mesi. Il singolo evento di neutropenia severa si è verificato il giorno 253, ovvero circa 8 mesi dopo l'inizio del trattamento con belumosudil. Vedere le modifiche in caso di reazioni avverse, paragrafo 4.2.

Compromissione renale

Non vi sono state differenze nella frequenza delle reazioni avverse per i pazienti con cGVHD lieve e moderata quando valutate in base alla normale funzionalità renale, alla compromissione renale lieve e moderata. Per i pazienti con cGVHD severa, è stata osservata una maggiore frequenza di reazioni avverse nei pazienti con compromissione renale moderata rispetto a pazienti con compromissione lieve e pazienti con funzionalità renale normale.

Popolazione pediatrica

L'esperienza negli adolescenti è limitata. Un totale di tre pazienti adolescenti (2 nel gruppo trattato con 200 mg una volta al giorno e 1 nel gruppo trattato con 200 mg due volte al giorno) ha ricevuto belumosudil nello studio KD025-213. Dal contesto successivo all'immissione in commercio e dall'uso compassionevole, 112 adolescenti hanno ricevuto il trattamento con belumosudil e sono state riportate informazioni sulla sicurezza. Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state nausea (4,6%) e cefalea (2,8%). Il profilo di sicurezza di belumosudil nei pazienti pediatrici (età ≥ 12 anni)

con cGVHD è stato coerente in termini di tipo, natura e gravità con il profilo di sicurezza noto nei pazienti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non vi è alcun antidoto noto per i sovradosaggi con belumosudil. Sono state somministrate dosi singole fino a 1 000 mg con tollerabilità accettabile in volontari sani. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio per rilevare l'insorgenza di segni o sintomi di reazioni avverse e devono essere prese immediatamente tutte le misure di supporto adeguate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA48

Meccanismo d'azione

Belumosudil è un inibitore selettivo della proteina chinasi-2 associata a Rho contenente un dominio coiled-coil (ROCK2), che media la segnalazione nella funzione cellulare immunitaria e nelle vie fibrotiche.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

A 2,2 volte l'esposizione massima della dose raccomandata approvata, belumosudil non prolunga l'intervallo QT in alcuna misura clinicamente rilevante.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio KD025-213

Lo studio KD025-213 era uno studio di Fase 2, in aperto, multicentrico di belumosudil per il trattamento di pazienti con cGVHD. La popolazione adulta *intent-to-treat* (ITT) includeva 156 pazienti. I pazienti di età pari o superiore a 12 anni erano idonei allo studio se avevano ricevuto da 2 a 5 linee precedenti di terapia sistemica e necessitavano di terapia aggiuntiva. I pazienti eleggibili hanno ricevuto una dose stabile di corticosteroidi per due settimane prima dell'ingresso nello studio. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere belumosudil somministrato per via orale alla dose di 200 mg una volta al giorno o 200 mg due volte al giorno. I pazienti sono stati esclusi dallo studio se le piastrine erano $<50 \times 10^9/l$; conta assoluta dei neutrofili $<1,5 \times 10^9/l$; AST o ALT $>3 \times$ ULN; bilirubina totale $>1,5 \times$ ULN; QTc(F) >480 ms; eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*) <30 mL/min/1,73 m²; o FEV1 (*Forced Expiratory Volume in 1 second*) $\leq 39\%$.

Belumosudil è stato aggiunto all'uso continuato di terapie standard per la cGVHD come corticosteroidi, inibitori della calcineurina (CNI, ciclosporina o tacrolimus), sirolimus, ECP (*fotoferesi extracorporea*) e/o terapie topiche o inalatorie secondo le linee guida istituzionali se era in atto un dosaggio/un programma stabile all'ingresso nello studio. Erano consentiti aumenti transitori della somministrazione di corticosteroidi (fino a 1 mg/kg/die di prednisone equivalente) per un massimo di 6 settimane per la riacutizzazione della cGVHD. Una dose elevata di corticosteroidi per >6 settimane o

più di 2 episodi di riacutizzazione della cGVHD durante i primi 6 mesi di trattamento con belumosudil è stata considerata come fallimenti di trattamento, così come l'inizio di una nuova terapia sistemica per la cGVHD.

Dei pazienti adulti arruolati nel braccio da 200 mg una volta al giorno (N=78), l'età mediana era di 53 anni (intervallo da 21 a 77 anni), il 63% erano di sesso maschile e l'85% erano bianchi. La maggior parte (73%) dei pazienti presentava malattia da cGVHD severa, con l'81% dei pazienti refrattari alla loro ultima terapia sistemica prima dell'arruolamento nello studio. Gli organi coinvolti al basale erano cute (82%), articolazioni/fasce (77%), occhi (73%), polmone (35%), bocca (53%), esofago (30%), tratto gastrointestinale (GI) superiore (18%), tratto GI inferiore (9%) e fegato (13%). Il 51% dei pazienti presentava quattro o più organi coinvolti. I trattamenti sistemici concomitanti utilizzati più frequentemente dai pazienti assunti il Giorno 1 del Ciclo 1 nello studio KD025-213 erano corticosteroidi, CNI (tacrolimus o ciclosporina), sirolimus, MMF ed ECP. Il numero mediano di linee di terapia sistemica contro la cGVHD precedenti erano 3.0. Lo studio ha inoltre arruolato 2 pazienti adolescenti, di età compresa tra 12 e 13 anni, nel braccio da 200 mg una volta al giorno.

L'endpoint primario di efficacia del tasso di risposta complessiva (*Overall Response Rate, ORR*) è stato definito come la percentuale di soggetti che hanno ottenuto una risposta completa (*Complete Response, CR* [risoluzione di tutte le manifestazioni in ciascun organo o sito]) o una risposta parziale (*Partial Response, PR* [miglioramento in almeno un organo o sito senza progressione in qualsiasi altro organo o sito]) in qualsiasi valutazione della risposta post-basale secondo il Progetto Consensus Development del NIH del 2014 sui criteri per le sperimentazioni cliniche nella cGVHD. Gli endpoint secondari includevano durata della risposta e il tempo alla risposta. Le risposte, comprese le risposte complete, sono state raggiunte in tutti gli organi coinvolti (cute, occhi, bocca, esofago, tratto GI superiore, tratto GI inferiore, fegato, polmoni e articolazioni/fasce). I risultati dell'ORR e dei principali endpoint secondari sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3: Migliore tasso di risposta complessiva e altri risultati di efficacia, popolazione ITT adulta

Variabile	Belumosudil 200 mg una volta al giorno (N = 78)
Tasso di risposta complessiva (ORR) (%)	73,1
IC al 95% dell'ORR (%)	61,8; 82,5
Risposta completa (%)	5,1
Risposta parziale (%)	67,9
ORR a 6 mesi (%)	43,6
IC al 95% dell'ORR a 6 mesi	32,4; 55,3
[#] Durata della risposta K-M (primaria), mediana, settimane (95% IC)	23,9 (11,43; 50,43)
Tempo alla risposta, mediana, settimane (intervallo)	4,43 (3,7, 80,1)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; ORR = tasso di risposta complessiva; K-M = Kaplan-Meier; NR = non raggiunto; ITT = intent-to-treat

Nota: Cut-off dei dati: 02 settembre 2022

Nota: l'IC dell'ORR esatto a due code è stato calcolato utilizzando il metodo di Clopper Pearson.

Nota: la popolazione di rispondenti è stata utilizzata per la durata della risposta e per il tempo alla risposta. Le percentuali sono calcolate sulla base del numero della popolazione intention-to-treat

[#]La durata della risposta (primaria) è definita come il tempo dalla prima risposta al deterioramento dalla risposta migliore (ad es., da CR a PR o da PR a LR), all'inizio di un nuovo trattamento sistemico o alla morte.

ORR definito come la percentuale di soggetti che hanno ottenuto una risposta completa (CR) o una risposta parziale (PR) in qualsiasi momento in assenza di un nuovo trattamento sistemico per la cGVHD secondo il Progetto di sviluppo del consenso del NIH del 2014 sui Criteri per le sperimentazioni cliniche nella cGVHD e come valutato dagli sperimentatori.

Popolazione pediatrica

Un totale di 3 pazienti adolescenti è stato trattato con belumosudil 200 mg una volta al giorno negli studi clinici interventistici e in questi pazienti sono state osservate risposte a belumosudil. La sicurezza

e l'efficacia di belumosudil negli adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni sono supportate dalle evidenze dello studio KD025-213.

Nello studio KD025-213, due pazienti adolescenti sono stati trattati con belumosudil 200 mg una volta al giorno. Uno di loro ha ottenuto una PR. Il rispondente ha mostrato un tempo di risposta (TTR) di 53 giorni e una durata di risposta (DOR) di 820 giorni.

In base alle predizioni del modello PK, si prevede che l'efficacia e la sicurezza siano simili negli adolescenti e nei pazienti adulti.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con belumosudil in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della malattia cronica del trapianto contro l'ospite (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Autorizzazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il T_{max} mediano di belumosudil tra gli studi era di circa 3 ore. Dopo una singola dose orale di belumosudil 200 mg, la biodisponibilità assoluta media (coefficiente di variazione %) era del 64% (17%).

Effetti del cibo

Nei soggetti sani, la somministrazione di una singola dose da 200 mg di belumosudil con un pasto ad alto contenuto di grassi e ad alto contenuto calorico (da 800 a 1 000 chilocalorie con circa il 50% del contenuto calorico totale del pasto dai grassi) ha aumentato la C_{max} di belumosudil a 2,25 volte quella successiva alla somministrazione a digiuno e l'AUC a 2 volte quella successiva alla somministrazione a digiuno. Il T_{max} mediano è stato ritardato di 0,5 ore.

In base al modello PK della popolazione, l'AUC media allo stato stazionario (coefficiente di variazione %) nei pazienti con cGVHD che ricevevano 200 mg una volta al giorno somministrati durante i pasti era di 18 800 (33%) h•ng/mL; la C_{max} media allo stato stazionario era di 2 230 (31%) ng/mL. Con la somministrazione una volta al giorno, le concentrazioni allo stato stazionario di belumosudil sono state raggiunte con un rapporto di accumulo di 1,2.

Distribuzione

In base al modello PK della popolazione, la farmacocinetica è stata descritta mediante un modello a due compartimenti con un'emivita di distribuzione media di 1,57 ore (78%). Il volume apparente medio di distribuzione del compartimento centrale (% coefficiente di variazione, CV) di belumosudil era di 35,8 L (93%). Nelle preparazioni *in vitro*, il legame all'albumina sierica umana era del 99,9% e il legame all' α_1 glicoproteina acida umana era del 98,6%.

Biotrasformazione

Sulla base della valutazione *in vitro*, CYP3A4 era l'isoforma CYP predominante responsabile del metabolismo di belumosudil, sebbene CYP2C8, CYP2D6 e UGT1A9 abbiano contribuito in misura minore.

Eliminazione

I risultati del modello PK della popolazione nei pazienti con cGVHD hanno mostrato che l'emivita di eliminazione media di eliminazione di belumosudil (% coefficiente di variazione, CV) era di 32,9 ore (15%). La clearance apparente media (% CV) di belumosudil nei pazienti (%CV) era di 12,5 L/h (38%).

I risultati dello studio sull'equilibrio della massa corporea hanno indicato che l'escrezione fecale è la principale via di escrezione (85% della dose). Della dose recuperata nelle feci, il 30% era belumosudil originario. Meno del 5% della dose è stato recuperato nelle urine.

Linearità/Non linearità

L'esposizione a belumosudil (C_{max} e AUC) sembra essere leggermente maggiore della dose proporzionale nell'intervallo di dose da 20 a 500 mg una volta al giorno, ma inferiore alla dose proporzionale per dosi superiori a 500 mg in soggetti sani. Nei soggetti con cGVHD, l'aumento dell'esposizione tra 200 e 400 mg è approssimativamente proporzionale.

Popolazioni speciali

In base all'analisi PK della popolazione, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nelle farmacocinetiche di belumosudil in termini di età (da 20 a 77 anni), origine etnica, genere o peso (da 38,6 a 143 kg).

Compromissione renale

In base all'analisi PK della popolazione, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nelle farmacocinetiche di belumosudil in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. La compromissione renale grave non è stata studiata.

Compromissione epatica

Dopo una singola dose di 200 mg di belumosudil, le variazioni nell'esposizione a belumosudil in soggetti con vari gradi di compromissione epatica in base al punteggio Child-Pugh senza GVHD epatica rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale sono mostrate nella Tabella 4.

Tabella 4: Effetto di vari gradi di compromissione epatica sull'esposizione a belumosudil

Categoria di compromissione epatica	Variazioni nell'esposizione a belumosudil in soggetti con compromissione epatica rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale			
	Concentrazioni totali (libere + legate)		Concentrazioni libere	
	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
Lieve (Child-Pugh A)	aumento di 1,2 volte	aumento di 1,4 volte	diminuzione del 14%	diminuzione del 19%
Moderata (Child-Pugh B)	diminuzione del 6%	aumento di 1,5 volte	diminuzione del 12%	aumento di 1,4 volte
Severa (Child-Pugh C)	aumento di 1,3 volte	aumento di 4,2 volte	aumento di 5,4 volte	aumento di 16 volte

Popolazione pediatrica

Non sono stati osservati segni di dissimilarità PK in tre pazienti adolescenti dai quali erano disponibili dati PK limitati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi a dose ripetuta, la tossicità è stata osservata a livelli medi di concentrazione plasmatica di belumosudil inferiori o simili all'esposizione umana prevista e negli studi di tossicità riproduttiva, la tossicità è stata osservata al di sotto dell'esposizione umana prevista.

Non è stata identificata alcuna evidenza di rischio speciale per gli esseri umani in relazione alla farmacologia di sicurezza o alla genotossicità in studi *in vitro* e *in vivo*.

Tossicità a dosi ripetute

In studi di dosi orali ripetute su ratti e cani, gli effetti avversi osservati in una o entrambe le specie includevano tossicità nel tratto gastrointestinale (emesi, feci liquide, e/o contenuto nero anomalo, aumento della salivazione), fegato (enzimi epatici elevati, ipertrofia/aumento del peso d'organo, e colestasi/infiammazione), rene (aumento dell'azoto ureico ematico, alterazioni tubulari, pigmentazione, goccioline proteiche intracellulari nell'epitelio), sistema emolinfopoietico (anemia rigenerativa, deplezione linfocitaria nella milza e nel timo), e del sistema riproduttivo.

Compromissione della fertilità

Nei ratti e nei cani di sesso maschile, le tossicità includevano un peso inferiore dell'epididimo e dei testicoli associato a risultati spermatici anomali come la degenerazione spermatozoica bilaterale multifocale nell'epididimo e nei testicoli e spermatidi multinucleati nei testicoli, motilità e conta degli spermatozoi ridotte; negli studi a dose ripetuta le variazioni sono state reversibili nei cani ma non completamente reversibili nei ratti.

Nei ratti di sesso femminile, sono stati osservati pesi uterini inferiori correlati all'ipoplasia uterina/cervicale e riduzione dello sviluppo follicolare nelle ovaie correlata agli effetti avversi della riduzione del peso corporeo. Queste alterazioni sono state reversibili.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Gli effetti avversi nei ratti di sesso femminile (trattati con belumosudil o non trattati ma accoppiate a maschi trattati) includevano aumento della perdita pre- o post-impianto, riduzione del numero di embrioni vitali e malformazioni fetali, tra cui assenza di ano e coda, onfalocoele e testa a forma di calotta (craniosinostosi).

Nei conigli, sono stati osservati tossicità materna ed effetti sullo sviluppo embrio-fetale (tra cui aborto spontaneo, aumento della perdita post-impianto, riduzione della percentuale di feti vivi e riduzione del peso corporeo fetale e malformazioni scheletriche/esterne).

Carcinogenicità

Non sono stati segnalati effetti cancerogeni nei topi transgenici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Silice, colloidale anidra

Rivestimento delle compresse

Alcol polivinilico (E1203)
Biossido di titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (*High-Density Polyethylene*, HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino e un essiccante gel di silice.

Confezioni da 28 o 30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2015/001

EU/1/26/2015/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali <https://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEL LOTTO

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto, ai sensi dell'articolo 14-bis del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Rezurock in pazienti adulti e pediatrici (di età pari o superiore a 12 anni con un peso corporeo di almeno 40 kg) con cGVHD quando altri medicinali approvati per l'uso nella cGVHD forniscono un beneficio clinico limitato o non sono adatti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve presentare i risultati finali dello Studio EFC22965, uno studio di Fase III, randomizzato, in aperto, multicentrico di belumosudil versus la migliore terapia disponibile secondo un protocollo concordato.	Q4 2029

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

REZUROCK 200 mg compresse rivestite con film
belumosudil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene belumosudil mesilato equivalente a 200 mg di belumosudil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

compresse rivestite con film

28 compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire l'essiccante.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rezurock 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

REZUROCK 200 mg compresse rivestite con film
belumosudil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene belumosudil mesilato equivalente a 200 mg di belumosudil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

compresse rivestite con film

28 compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2015/001 28 compresse

EU/1/26/2015/002 30 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Rezurock 200 mg compresse rivestite con film belumosudil

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rezurock e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rezurock
3. Come prendere Rezurock
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rezurock
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rezurock e a cosa serve

Rezurock contiene il principio attivo belumosudil che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati immunosoppressori.

Rezurock è usato per trattare adulti e pazienti pediatrici (età pari o superiore a 12 anni con un peso corporeo di almeno 40 kg) affetti da malattia cronica del trapianto contro l'ospite (*chronic graft-versus-host disease*, cGVHD) quando altre opzioni di trattamento forniscono un beneficio clinico limitato, non sono adeguate o sono state esaurite.

La GVHD cronica può insorgere da settimane a mesi dopo un trapianto di midollo osseo o di cellule staminali (cellule ematopoietiche, che producono le cellule del sangue). Le cellule trapiantate dal donatore (*graft*, l'innesto) attaccano il corpo (*host*, l'ospite) causando infiammazione e danni a molti organi come la pelle, il fegato o l'apparato digerente.

Il principio attivo in Rezurock, belumosudil, agisce bloccando un enzima (proteina) chiamato ROCK2 coinvolto nel funzionamento del Suo sistema immunitario (il sistema di difesa natura del corpo). Questo riduce l'infiammazione e ulteriori danni agli organi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Rezurock

Non prenda Rezurock

- se è allergico a belumosudil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è in gravidanza o sta allattando;
- se ha gravi problemi al fegato senza GVHD al fegato;

Se non è sicuro che le condizioni di cui sopra si applichino a Lei, ne parli con il Suo medico o farmacista prima di assumere Rezurock.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Rezurock se:

- è in gravidanza o sta pianificando una gravidanza, poiché Rezurock può danneggiare il feto (vedere paragrafo “Gravidanza, allattamento, fertilità e contraccezione”);
- sta allattando o sta pianificando di allattare, poiché Rezurock può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati in un neonato allattato (vedere paragrafo “Gravidanza, allattamento, fertilità e contraccezione”);
- ha problemi al fegato. Deve sottoporsi a esami del sangue prima e durante il trattamento con Rezurock, compresi esami per monitorare il funzionamento del suo fegato;
- sta assumendo altri farmaci (vedere paragrafo “Altri farmaci e Rezurock”).

Bambini

Non somministrare Rezurock a bambini di età inferiore a 12 anni o con peso inferiore a 40 kg, perché questo medicinale non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Rezurock

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Rezurock può influenzare l'azione di altri medicinali e altri medicinali possono influenzare l'azione di Rezurock.

In particolare, informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, poiché potrebbe dover modificare la dose di questi medicinali o la dose di Rezurock.

I seguenti medicinali potrebbero ridurre l'effetto di Rezurock diminuendo la quantità di Rezurock nel sangue:

- Rifampicina (utilizzata per la tubercolosi).
- Inibitori della pompa protonica come omeprazolo o rabeprazolo (utilizzati per ridurre la produzione di acido nello stomaco).
- Altri agenti che riducono l'acidità gastrica (utilizzati per ridurre la produzione di acido nello stomaco).

Rezurock potrebbe aumentare il rischio di effetti avversi con questi medicinali poiché potrebbe aumentare la quantità di questi medicinali nel sangue:

- Statine come la rosuvastatina (utilizzata per abbassare il colesterolo).
- Dabigatran (utilizzato per prevenire la formazione di coaguli di sangue nel corpo).
- Raltegravir (per HIV).
- Sirolimus o tacrolimus (utilizzati per prevenire la cGVHD).

Se non è sicuro che le condizioni sopra elencate si applichino a Lei, consulti il Suo medico prima di assumere Rezurock.

Durante l'assunzione di Rezurock, non si dovrebbe mai iniziare a prendere un nuovo medicinale senza prima consultare il medico. Ciò include medicinali con obbligo di prescrizione, medicinali senza obbligo di prescrizione (farmaci da banco) e medicinali erboristici o omeopatici.

Tenga un elenco di tutti i medicinali che assume da mostrare al medico e al farmacista quando inizia un nuovo medicinale.

Rezurock con cibo

Rezurock deve essere assunto con il cibo. Vedere paragrafo 3.

Gravidanza, allattamento, fertilità e contraccezione

Informi immediatamente il Suo medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando. Se sta programmando una gravidanza, chiedi consiglio al Suo medico prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Non assuma Rezurock durante la gravidanza perché potrebbe danneggiare il feto. Il Suo medico verificherà se è in gravidanza prima di iniziare il trattamento. Se avvia una gravidanza durante l'assunzione di Rezurock, ne parli immediatamente con il Suo medico.

Contracezione

Se Lei è una donna in età fertile, il Suo medico verificherà se è in gravidanza prima di iniziare il trattamento con Rezurock. Questo perché Rezurock può danneggiare il feto. Deve utilizzare un metodo contraccettivo affidabile e altamente efficace (controllo delle nascite) per tutta la durata del trattamento con Rezurock e per almeno una settimana dopo l'ultima dose.

Se Lei è un uomo con una partner in età fertile, la Sua partner deve evitare una gravidanza mentre Lei assume Rezurock. Deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace per la durata del trattamento con Rezurock e per almeno una settimana dopo l'ultima dose.

Parli con il Suo medico per informazioni su quali misure contraccettive siano appropriate per Voi durante il trattamento con Rezurock.

Allattamento

Non allatti durante il trattamento con Rezurock e per almeno una settimana dopo l'ultima dose, Rezurock potrebbe essere dannoso per un neonato.

Fertilità

Sulla base di studi sugli animali, Rezurock può causare infertilità temporanea.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se avverte stanchezza o capogiri dopo aver assunto Rezurock, non guidi né utilizzi macchinari.

Rezurock contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, ovvero è essenzialmente "privo di sodio".

3. Come prendere Rezurock

Prenda Rezurock seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata per adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg) è una compressa (contenente 200 mg di belumosudil) assunta una volta al giorno per via orale (per bocca) alla stessa ora ogni giorno.

Deglutisca la compressa intera con un bicchiere d'acqua e durante un pasto.

Il Suo medico potrebbe aumentare la Sua dose di Rezurock se sta assumendo anche determinati altri medicinali che possono influire sul funzionamento di belumosudil.

Il medico potrebbe consigliarLe di interrompere l'assunzione di Rezurock per un certo periodo o di interromperla definitivamente, a seconda della Sua buona tolleranza al trattamento.

Durata del trattamento

Deve continuare il trattamento fino a quando il Suo medico non Le dirà di interromperlo.

Se prende più Rezurock di quanto deve

Se assume una quantità eccessiva di Rezurock, lo comunichi al Suo medico o si rechi immediatamente all'ospedale più vicino. Porti con sé la confezione del medicinale.

Se dimentica di prendere Rezurock

Se salta una dose di Rezurock, deve prenderla non appena se ne ricorda lo stesso giorno, solo se:

- prende Rezurock una volta al giorno e sono trascorse meno di 12 ore dall'ora prevista per la dose;
- prende Rezurock due volte al giorno e sono trascorse meno di 6 ore dall'ora prevista per la dose

Dopo aver preso la dose saltata, prenda la dose successiva di Rezurock all'orario abituale.

Se salta una dose di Rezurock, non deve prenderla se:

- prende Rezurock una volta al giorno e sono trascorse più di 12 ore dall'ora prevista per la dose;
- prende Rezurock due volte al giorno e sono trascorse più di 6 ore dall'ora prevista per la dose;

In questi casi, salti la dose dimenticata, e prenda la dose successiva di Rezurock all'orario abituale.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se si sente male dopo aver preso Rezurock

Se si sente male (vomita) dopo aver preso Rezurock, non prenda un'altra dose di Rezurock. Prenda la dose successiva di Rezurock all'orario abituale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al Suo medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi.

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti comuni effetti indesiderati gravi (possono interessare 1 persona su 10):

- Tosse, dolore toracico, mancanza di respiro, febbre. Questi potrebbero essere sintomi di polmonite.
- Sensazione di non riuscire a respirare o a pensare correttamente. Questi potrebbero essere sintomi di ipossia (carenza di ossigeno).
- Infiammazione del tessuto cutaneo profondo. Questi potrebbero essere sintomi di cellulite.
- Dolore addominale, diarrea, febbre. Questi potrebbero essere sintomi di un'infezione dell'intestino crasso.
- Infiammazione che colpisce le palpebre e la pelle circostante. Questi potrebbero essere sintomi di cellulite periorbitale.
- Febbre, brividi e pressione sanguigna bassa. Questi potrebbero essere sintomi di batteriemia stafilococcica (infezione nel flusso sanguigno).
- Raffreddore comune o infezione al naso o alla gola (infezione delle vie respiratorie superiori).
- Fiato corto e dolore al petto. Questi potrebbero essere sintomi di embolia polmonare (coagulo in un vaso sanguigno dei polmoni).
- Diarrea.
- Sensazione di malessere (nausea)
- Ulcere sulla lingua che non guariscono potrebbero essere un segno della presenza di cellule anomale (che possono diventare cancerose). Questi potrebbero essere sintomi di displasia della lingua.
- Vomito

- Sensazione di estrema debolezza, vomito, febbre, brividi, confusione, battito cardiaco accelerato. Questi potrebbero essere sintomi di insufficienza di due o più organi che non riescono a rispondere ai bisogni corporei (sindrome da disfunzione multiorgano).

Altri effetti indesiderati

Altri possibili effetti indesiderati sono quelli elencati di seguito. Se questi effetti indesiderati diventano gravi, informi il medico.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Mal di testa
- Estrema stanchezza

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- Basso numero di globuli rossi (anemia)
- Tiroide poco funzionante (ipotiroidismo)
- Riduzione dell'appetito
- Alti livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia)
- Bassi livelli di fosfato nel sangue (ipofosfatemia)
- Alti livelli di grassi nel sangue (iperlipidemia)
- Danno ai nervi di braccia e gambe (neuropatia periferica)
- Capogiri
- Sensazioni come intorpidimento, formicolio o punture di spilli (parestesia)
- Pressione arteriosa alta (ipertensione)
- Improvvisa mancanza di respiro o respirazione difficoltosa (dispnea)
- Tosse
- Stipsi
- Dolore alla pancia (addominale)
- Gonfiore addominale
- Fastidio addominale
- Dolore alla schiena
- Spasmi muscolari
- Dolore articolare (artralgia)
- Gonfiore soprattutto alle caviglie e ai piedi (edema periferico)
- Febbre
- Esami della funzionalità epatica anormali
- Perdita di peso
- Aumento dei livelli di creatina fosfochinasi, un enzima (proteina) rilasciato nel sangue quando il muscolo è danneggiato
- Diminuzione dei livelli di piastrine nel sangue, componenti che aiutano la coagulazione del sangue
- Aumento dei livelli di creatinina, un segno di peggioramento della funzionalità renale
- Diminuzione della conta dei linfociti nel sangue, un tipo di globuli bianchi
- Diminuzione della conta dei globuli bianchi
- Dolore addominale, diarrea, febbre. Questi potrebbero essere sintomi di gastroenterite.
- Infiammazione del naso e della gola
- Sinusite
- Mal di testa (emicrania)
- Pressione sanguigna bassa
- Prurito
- Eruzione cutanea
- Infiammazione della pelle con grandi vesciche (dermatite bollosa)
- Sensazione di malessere generale (malessere)
- Gonfiore locale
- Ingiallimento della pelle e degli occhi (aumento della bilirubina coniugata)
- Aumento dei livelli di procalcitonina, una proteina presente nel sangue che è un marcatore dell'infezione

Il medico potrebbe modificare la Sua dose di Rezurock, interrompere temporaneamente o interrompere definitivamente il trattamento con Rezurock se Lei manifesta determinati effetti indesiderati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rezurock

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sul flacone dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rezurock

Il principio attivo è belumosudil (come mesilato). Ogni compressa contiene 200 mg di belumosudil.

Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, ipromellosa, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, silice colloidale anidra.

Rivestimento della compressa: alcol polivinilico (E1203), biossido di titanio (E171), macrogol (E1521), talco (E553b), ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Rezurock e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Rezurock sono compresse ovali, di colore da giallo pallido a giallo, con la scritta "KDM" su un lato e "200" sull'altro.

Rezurock è disponibile in un flacone di plastica con chiusura a prova di bambino in una confezione da 28 o 30 compresse rivestite con film. Il flacone contiene una bustina di essiccante.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel.: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito Web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

Il comitato dei medicinali per uso umano (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica europea di valutazione (European Public Assessment Report, EPAR).