

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

REZUROCK 200 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra belumosudilo mesilato, atitinkančio 200 mg belumosudilo (*belumosudilum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Šviesiai geltona arba geltona, ovalo formos 7,4 x 14,8 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „KDM“, kitoje – „200“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

REZUROCK yra skirtas lėtinei transplantato prieš šeiminingą ligai (ITpŠL) gydyti suaugusiesiems ir vaikams (sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg), jeigu kitoks galimas gydymas sukėlė ribotą klinikinę naudą, nėra tinkamas arba neveikia.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis ITpŠL gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 200 mg, ji vartojama per burną vieną kartą per parą, valgant.

Gydymą rekomenduojama tęsti iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Prieš pradėdant gydymą būtina atlikti bendrąjį kraujo tyrimą ir kepenų funkcijos tyrimus (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kurių trombocitų skaičius yra $< 50 \times 10^9/l$ arba absoliutus neutrofilų skaičius yra $< 1,5 \times 10^9/l$, belumosudilo vartojimą reikia pradėti atidžiai stebint laboratorinius rodmenis ir vertinant klinikinę būklę.

Dozės keitimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Gydymo metu bent kartą per mėnesį turi būti atliekami kepenų funkcijos tyrimai (žr. 4.4 skyrių).

Dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms pateikiamos 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas*	Dozės keitimas
Toksinis poveikis kepenims	3 laipsnio ALT ar AST aktyvumo padidėjimas (nuo > 5 iki 20 kartų viršija VNR) arba 2 laipsnio bilirubino koncentracijos padidėjimas (nuo > 1,5 iki 3 kartų viršija VNR)	Sustabdyti gydymą, kol poveikis taps ≤ 1 laipsnio, tada atnaujinti belumosudilo vartojimą rekomenduojama doze ir stebėti laboratorinių tyrimų rodmenis dėl toksinio poveikio.
	4 laipsnio ALT ar AST aktyvumo padidėjimas (> 20 × VNR) arba ≥ 3 laipsnio bilirubino koncentracijos padidėjimas (> 3 kartus viršija VNR)	Gydymą nutraukti visam laikui.
Kitos nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių)	3 laipsnio	Sustabdyti gydymą, kol poveikis taps ≤ 1 laipsnio, tada atnaujinti belumosudilo vartojimą rekomenduojama doze ir stebėti dėl toksinio poveikio.
	4 laipsnio	Gydymą nutraukti visam laikui.

ALT = alanino aminotransferazė; AST = aspartato aminotransferazė; VNR = viršutinė normos riba

*1 laipsnis – lengvas, 2 laipsnis – vidutinio sunkumo, 3 laipsnis – sunkus, 4 laipsnis – keliantis pavojų gyvybei. Toksinio poveikio sunkumo laipsniai atitinka Nacionalinio vėžio instituto Bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijų 4.03 versiją (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03*, NCI-CTCAE v4.03)

Dozės keitimas dėl vaistinių preparatų sąveikos

Stiprūs CYP3A4 induktoriai ir protonų siurblio inhibitoriai mažina belumosudilo ekspoziciją (žr. 4.5 skyrių).

Stiprūs CYP3A induktoriai

Jeigu kartu vartojama stiprių CYP3A induktorių, rekomenduojama dozė yra po 200 mg du kartus per parą, ją reikia vartoti valgant.

Protonų siurblio inhibitoriai

Jeigu kartu vartojama protonų siurblio inhibitorių, rekomenduojama dozė yra po 200 mg du kartus per parą, ją reikia vartoti valgant.

Pavėlavus suvartoti ar praleidus dozę

Pavėlavus suvartoti ar praleidus dozę, laikytis toliau pateiktų rekomendacijų.

Dozę reikia išgerti kuo greičiau tą pačią dieną:

- jeigu nuo laiko, kai reikėjo suvartoti 200 mg dozę, praėjo ne daugiau kaip 12 valandų, ir jeigu dozė vartojama vieną kartą per parą, ARBA
- jeigu nuo laiko, kai reikėjo suvartoti 200 mg dozę, praėjo ne daugiau kaip 6 valandos, ir jeigu dozė vartojama du kartus per parą (žr. 4.5 skyrių).

Nuo kitos dozės reikia tęsti vartojimą pagal įprastą grafiką.

Dozės vartoti negalima:

- jeigu nuo laiko, kai reikėjo suvartoti dozę, praėjo daugiau kaip 12 valandų, ir jeigu dozė vartojama vieną kartą per parą, ARBA
- jeigu nuo laiko, kai reikėjo suvartoti dozę, praėjo daugiau kaip 6 valandos, ir jeigu dozė vartojama du kartus per parą (žr. 4.5 skyrių).

Nuo kitos dozės reikia tęsti vartojimą pagal įprastą grafiką.

Jeigu pacientas po dozės pavartojimo vemia, kitą dozę reikia išgerti įprastu laiku.

Praleidus dozę, pacientui reikia nurodyti, kad negalima vartoti papildomų dozių norint kompensuoti praleistą dozę.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*) ir nėra kepenų TpŠL, šio vaistinio preparato vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*) ir nėra kepenų TpŠL, šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh*), belumosudilo dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas ≥ 30 ml/min.), dozės koreguoti nerekomenduojama.

Duomenų apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga ir yra gydomi dializėmis, nėra (žr. 5.2 skyrių). Gydomo belumosudilu metu pacientus reikia atidžiai stebėti dėl saugumo ir veiksmingumo.

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

Papildomo dozės koregavimo rekomendacijų senyviems pacientams nėra (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

REZUROCK saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų ir sveriantiems mažiau kaip 40 kg vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Plėvele dengtas tabletes reikia nuryti nepažeistas užgeriant vandeniu kasdien maždaug tuo pačiu paros metu, valgant (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Nėštumas ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*) ir nėra kepenų TpŠL (žr. 5.2 skyrių).

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vaisingos moterys

Prieš pradėdant gydymą belumosudilu, vaisingos moterys turi būti patikrintos, ar nėra nėščios, o gydymo belumosudilu metu ir mažiausiai vieną savaitę po paskutinės belumosudilo dozės vartojimo jos turi naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones.

Jeigu gydymo belumosudilu metu pastojama, būtina individualiai įvertinti riziką ir naudą bei suteikti išsamią konsultaciją dėl galimos rizikos vaisiui (žr. 4.6 skyrių). Pacientė turi būti informuota apie galimą pavojų vaisiui.

Pacientai, kurių partnerės yra vaisingos moterys

Pacientams, kurių partnerės yra vaisingos moterys, reikia nurodyti, kad jiems vartojant belumosudilo, jų partnerės vengtų pastoti, ir informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Pacientai, kurių partnerės yra vaisingos moterys, gydymo belumosudilu metu ir vieną savaitę po paskutinės belumosudilo dozės vartojimo turi naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones (žr. 4.6 skyrių).

Žindymo laikotarpis

Gydymo metu ir bent vieną savaitę po paskutinės belumosudilo dozės vartojimo žindymą reikia nutraukti (žr. 4.6 skyrių).

Vaisingumas

Remiantis tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu stebėtu poveikiu sėklidėms ir spermai, belumosudilas gali sutrikdyti vyrų vaisingumą (žr. 4.6 skyrių).

Toksinis poveikis kepenims

Klinikinių belumosudilo tyrimų metu buvo pastebėtas kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas, kuris paprastai pasireiškė ankstyvuojų gydymo laikotarpiu, o vėliau jo dažnis mažėjo (žr. 4.8 skyrių). Kepenų funkcijos tyrimai turi būti atliekami prieš pradėdant gydymą ir gydymo metu ne rečiau kaip kartą per mėnesį, o pasireiškus ≥ 2 laipsnio toksiniam poveikiui, dozė turi būti koreguojama (žr. 4.2 skyrių).

CYP3A4 ir P-gp substratai

Belumosudilas yra ir CYP3A4, ir P-gp inhibitorius. Belumosudilo vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra ir CYP3A4, ir P-gp substratai (pvz., takrolimuzu, sirolimuzu), gali padidėti jų koncentracija (žr. 4.5 skyrių). Todėl gali reikėti koreguoti dozę, kaip nurodyta atitinkamo vaistinio preparato skyrimo informaciniuose dokumentuose. Rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį vaistinio preparato poveikį, kol bus pasiekta pusiausvyrinė apykaita.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

CYP3A induktorių poveikis belumosudilui

Tuo pat metu vartojant kartotines rifampicino (stipraus CYP3A4 induktoriaus) dozes, belumosudilo C_{max} sumažėjo 59 %, o AUC – 72 %. Kartu su belumosudilu vartojant stiprių CYP3A4 induktorių (pvz., karbamazepino, fenitoino, rifampino [rifampicino], jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatų), gali sumažėti belumosudilo ekspozicija ir todėl sumažėti veiksmingumas. Kartu vartoti stiprių CYP3A4 induktorių nerekomenduojama. Vis dėlto, jeigu toks kombinuotasis gydymas yra būtinas, belumosudilo dozę reikia padidinti iki po 200 mg du kartus per parą. Belumosudilo 200 mg dozės vartojimą vieną kartą per parą rekomenduojama atnaujinti per 1 dieną po paskutinio stipraus CYP3A induktoriaus pavartojimo.

Tikėtina, kad kartu vartojamo vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriaus, pvz., efavireno, poveikis belumosudilui bus silpnesnis, palyginti su stiprių CYP3A4 induktorių poveikiu. Kartu su belumosudilu vartojant vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorių, belumosudilo ekspozicija gali sumažėti. Dozės koreguoti nerekomenduojama.

Protonų pompos inhibitorių poveikis belumosudilui

Kartu vartojant kartotines rabeprazolo dozes, belumosudilo C_{max} sumažėjo 87 %, o AUC sumažėjo 80 %. Kartu vartojant kartotines omeprazolo dozes, belumosudilo C_{max} sumažėjo 68 %, o AUC sumažėjo 47 %. Protonų siurblio inhibitorių vartojimas kartu su belumosudilu gali sumažinti belumosudilo ekspoziciją ir todėl gali sumažėti jo veiksmingumas. Dėl to belumosudilo dozė turi būti padidinta iki po 200 mg du kartus per parą.

Kitų skrandžio rūgštį slopinančių vaistinių preparatų poveikis belumosudilui

Belumosudilo vartojant kartu su kitokiais nei protonų siurblio inhibitoriais skrandžio rūgštį slopinančiais vaistiniais preparatais (pvz., H_2 antagonistais ir antacidiniais preparatais), gali sumažėti belumosudilo ekspozicija. Dozės koreguoti nerekomenduojama. Belumosudilo rekomenduojama vartoti likus 2 valandoms iki skrandžio rūgštį slopinančio vaistinio preparato vartojimo arba praėjus 12 valandų po jo.

Belumosudilo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Belumosudilas yra OATP1B1 ir BCRP inhibitorius. Belumosudilas (200 mg vieną kartą per parą) didina kartu vartojamo rozuvastatino (OATP1B1 ir BCRP substrato) AUC ir C_{max} atitinkamai 4,4 ir 3,6 karto. Belumosudilo nerekomenduojama vartoti kartu su OATP1B1 ir BCRP substratais, kurių koncentracijos pokyčiai gali sukelti sunkų toksinį poveikį. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, reikia mažinti OATP1B1 ir BCRP substrato dozę (-es), kaip nurodyta atitinkamo vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose.

Belumosudilas yra P-gp inhibitorius. Belumosudilas (200 mg vieną kartą per parą) didina kartu vartojamo dabigatrano (P-gp substrato) AUC ir C_{max} atitinkamai 2,1 ir 2,4 karto. Belumosudilo nerekomenduojama vartoti kartu su P-gp substratais, kurių nedideli koncentracijos pokyčiai gali sukelti sunkų toksinį poveikį. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, reikia mažinti P-gp substrato dozę (-es), kaip nurodyta atitinkamo vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose.

Belumosudilas yra UGT1A1 inhibitorius. Belumosudilo (200 mg vieną kartą per parą) vartojimas kartu su raltegraviru (UGT1A1 substratu) mažina raltegraviro gliukuronido ekspoziciją 40 %. Belumosudilo nerekomenduojama vartoti kartu su jautriais UGT1A1 substratais, kurių nedideli koncentracijos pokyčiai gali sukelti sunkų toksinį poveikį. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, reikia mažinti UGT1A1 substrato dozę (-es), kaip nurodyta atitinkamo vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose.

CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4 substratai

In vitro gauti duomenys parodė, kad belumosudilas yra grįžtamojo pobūdžio ir nuo laiko priklausomas CYP1A2 ir CYP3A4/5 inhibitorius bei nuo laiko priklausomas CYP2C19 inhibitorius.

Negalima paneigti klinikinio šių CYP fermentų slopinimo veikiant belumosudilui, kai vartojama rekomenduojama 200 mg dozė vieną kartą per parą. Belumosudilo nerekomenduojama vartoti kartu su jautriais šių fermentų substratais, kurių nedideli koncentracijos pokyčiai gali sukelti sunkų toksinį poveikį. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, reikia mažinti substrato dozę (-es), kaip nurodyta atitinkamo vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose.

Takrolimuzas ir sirolimuzas

Belumosudilas yra ir CYP3A4, ir P-gp inhibitorius. Belumosudilo vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra ir CYP3A4, ir P-gp substratai (pvz., takrolimuzu, sirolimuzu), gali reikšmingai padidėti jų koncentracija. Rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį vaistinio preparato poveikį, kol bus pasiekta pusiausvyrinė apykaita (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys gydymo belumosudilu metu ir dar bent vieną savaitę po paskutinės belumosudilo dozės vartojimo turi naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Pacientai, kurių partnerės yra vaisingos moterys, gydymo belumosudilu metu ir vieną savaitę po paskutinės belumosudilo dozės vartojimo turi naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie belumosudilo vartojimą nėštumo metu nėra.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). REZUROCK draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). REZUROCK nerekomenduojama vartoti vaisingoms moterims, kurios nenaudoja labai veiksmingų kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar belumosudilo ir jo metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Pavojaus žindomiems vaikams negalima atmesti. REZUROCK draudžiama vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių) ir mažiausiai vieną savaitę po paskutiniosios dozės pavartojimo (žr. 4.4 skyrių).

Vaisingumas

Su žmonėmis gautų duomenų apie galimą belumosudilo poveikį moterų ir vyrų vaisingumui nėra.

Belumosudilo kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimai su žiurkėmis parodė nepageidaujamą poveikį, t. y. bendrąjį toksinį poveikį, pasireiškiantį mažu kūno svoriu, dėl kurio gali pablogėti patelių vislumas (žr. 5.3 skyrių).

Remiantis tyrimų su gyvūnais metu stebėtu poveikiu sėklidėms ir spermai, belumosudilas gali sutrikdyti vyrų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

REZUROCK gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Jis gali sukelti nuovargį ar svaigulį (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pacientams pasireiškia susijusių simptomų, vairuoti ar valdyti mechanizmus nerekomenduojama.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo nuovargis (20,2 %), viduriavimas (12,8 %), pykinimas (11,7 %), galvos skausmas (10,6 %), vėmimas (8,5 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas (7,4 %), padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas (5,3 %) ir padidėjęs gama gliutamiltansferazės (GGT) aktyvumas (4,3 %).

Dažniausia 3 arba 4 laipsnio nepageidaujama reakcija buvo pneumonija, hipoksija ir viduriavimas (kiekvienos dažnis 2,1 %).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo pneumonija (2,1 %) bei celiulitas, storosios žarnos infekcija, periorbitalinis celiulitas, stafilokokinė bakteriemija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, hipoksija, plaučių embolija, viduriavimas, pykinimas, liežuvio displazija, vėmimas ir dauginis organų nepakankamumo sindromas (po 1,1 %).

Dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios reikėjo nutraukti gydymą, buvo pykinimas (2,1 %).

Nepageidaujama reakcija, dėl kurios buvo laikinai nutrauktas gydymas, pasireiškė 14,9 % pacientų; tokios reakcijos buvo pykinimas (2,1 %), gastroenteritas, storosios žarnos infekcija, periorbitalinis celiulitas, pneumonija, ALT aktyvumo padidėjimas, kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje, GGT aktyvumo padidėjimas, prokalcionino koncentracijos padidėjimas, viduriavimas, vėmimas, nuovargis, plaučių embolija, neutropenija, artralgija, periferinė neuropatija ir pūslinis dermatitas (po 1,1 %).

Ilgalaikio saugumo duomenys (vaistinio preparato vartota ilgiau nei 12 mėnesių) parodė, kad 13,8 % pacientų, vartojusių 200 mg dozę vieną kartą per parą, pasireiškė bent viena susijusi nepageidaujama reakcija. Dažniausiai pastebėtos susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (4,3 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (2,1 %), pykinimas (2,1 %) ir sumažėjęs kūno svoris (2,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje pateikiama nepageidaujamų reakcijų, apie kurias pranešta visų atvirų klinikinių tyrimų metu, kai belumosudilo 200 mg dozę vieną kartą per parą vartojo 94 pacientai, dažnumo kategorijos. Gydymo trukmės mediana buvo 9,18 mėnesio (intervalas nuo 0,46 iki 83,75 mėnesio).

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujamos reakcijos	Bet kokio sunkumo laipsnio dažnio kategorija	Bet kokio laipsnio (%)	3-4 laipsnio (%)
Infekcijos ir infestacijos			
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Dažnas	4 (4,3)	0
Pneumonija	Dažnas	2 (2,1)	2 (2,1)
Celiulitas	Dažnas	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastroenteritas	Dažnas	1 (1,1)	0
Storosios žarnos infekcija	Dažnas	1 (1,1)	0
Nazofaringitas	Dažnas	1 (1,1)	0
Periorbitalinis celiulitas	Dažnas	1 (1,1)	0

Sinusitas	Dažnas	1 (1,1)	1 (1,1)
Stafilokokinė bakteriemija	Dažnas	1 (1,1)	0
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Anemija	Dažnas	3 (3,2)	0
Neutropenija	Dažnas	1 (1,1)	1 (1,1)
Endokrininiai sutrikimai			
Hipotirozė	Dažnas	2 (2,1)	0
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Sumažėjęs apetitas	Dažnas	6 (6,4)	1 (1,1)
Hiperglikemija	Dažnas	4 (4,3)	0
Hipofosfatemija	Dažnas	2 (2,1)	0
Hiperlipidemija	Dažnas	2 (2,1)	0
Nervų sistemos sutrikimai			
Galvos skausmas	Labai dažnas	10 (10,6)	0
Periferinė neuropatija	Dažnas	4 (4,3)	0
Svaigulys	Dažnas	2 (2,1)	0
Parestezija	Dažnas	2 (2,1)	0
Migrena	Dažnas	1 (1,1)	0
Kraujagyslių sutrikimai			
Hipertenzija	Dažnas	2 (2,1)	1 (1,1)
Hipotenzija	Dažnas	1 (1,1)	1 (1,1)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Dispėja	Dažnas	6 (6,4)	1 (1,1)
Kosulys	Dažnas	2 (2,1)	0
Hipoksija	Dažnas	2 (2,1)	2 (2,1)
Plaučių embolija	Dažnas	2 (2,1)	1 (1,1)
Virškinimo trakto sutrikimai			
Pykinimas	Labai dažnas	11 (11,7)	1 (1,1)
Viduriavimas	Labai dažnas	12 (12,8)	2 (2,1)
Vėmimas	Dažnas	8 (8,5)	1 (1,1)
Vidurių užkietėjimas	Dažnas	5 (5,3)	1 (1,1)
Pilvo skausmas	Dažnas	2 (2,1)	0
Pilvo tempimas	Dažnas	2 (2,1)	0
Nemalonus pojūtis pilve	Dažnas	2 (2,1)	0
Liežuvio displazija	Dažnas	1 (1,1)	0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Niežėjimas	Dažnas	1 (1,1)	0
Išbėrimas	Dažnas	1 (1,1)	0
Pūslinis dermatitas	Dažnas	1 (1,1)	0
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Nugaros skausmas	Dažnas	3 (3,2)	0
Raumenų spazmai	Dažnas	2 (2,1)	0
Artralgija	Dažnas	2 (2,1)	0
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Nuovargis	Labai dažnas	19 (20,2)	1 (1,1)
Periferinė edema	Dažnas	3 (3,2)	0

Karščiavimas	Dažnas	2 (2,1)	0
Bendrasis negalavimas	Dažnas	1 (1,1)	0
Lokalizuoti edema	Dažnas	1 (1,1)	0
Dauginis organų disfunkcijos sindromas	Dažnas	1 (1,1)	1 (1,1)
Patinimas	Dažnas	1 (1,1)	0
Tyrimai			
Aspartato aminotferazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	7 (7,4)	1 (1,1)
Alanino aminotferazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	5 (5,3)	1 (1,1)
Gama gliutamiltferazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	4 (4,3)	1 (1,1)
Kūno svorio sumažėjimas	Dažnas	3 (3,2)	0
Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	3 (3,2)	0
Kreatinofosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	Dažnas	3 (3,2)	1 (1,1)
Trombocitų kiekio sumažėjimas	Dažnas	2 (2,1)	0
Kreatinino koncentracijos padidėjimas kraujyje	Dažnas	2 (2,1)	0
Limfocitų kiekio sumažėjimas	Dažnas	2 (2,1)	0
Leukocitų kiekio sumažėjimas	Dažnas	2 (2,1)	1 (1,1)
Konjuguoto bilirubino koncentracijos padidėjimas	Dažnas	1 (1,1)	0
Prokalcitonino koncentracijos padidėjimas	Dažnas	1 (1,1)	0

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas

AST, ALT ir GGT aktyvumas padidėjo per pirmąjį gydymo belumosudilu mėnesį, o vėliau padidėjimo dažnis mažėjo. Informacija apie dozavimo keitimo rekomendacijas padidėjus kepenų fermentų aktyvumui pateikiama 4.2 skyriuje. Kepenų fermentų aktyvumo stebėjimo rekomendacijos pateikiamos 4.4 skyriuje.

Hematologinės reakcijos

Anemija (visų sunkumo laipsnių) pasireiškė 12,5 % pacientų, o ≥ 3 laipsnio anemija pasireiškė 4,2 % pacientų. Apibendrinta analizė neparodė nuoseklių laiko iki pirmojo anemijos pasireiškimo skirtumų įvairių dozių grupėse. Didžiausias anemijos pasireiškimo dažnis buvo laikotarpiu nuo 3 iki < 6 mėnesio. Vienintelis sunkios neutropenijos atvejis pasireiškė 253 dieną, t. y. praėjus maždaug 8 mėnesiams nuo gydymo belumosudilu pradžios. Informacija apie dozavimo keitimo rekomendacijas nepageidaujamų reakcijų atveju pateikiama 4.2 skyriuje.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nepageidaujamų reakcijų dažnis pacientams, kuriems buvo lengva ir vidutinio sunkumo ITPŠL, vertinant pagal inkstų funkciją (normali inkstų funkcija, lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas), nesiskyrė. Sunkios ITPŠL atveju nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo didesnis pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, palyginti su pacientais, kuriems nustatytas lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ir kurių inkstų funkcija buvo normali.

Vaikų populiacija

Vartojimo patirtis paaugliams yra ribota. Tyrimo KD025-213 metu belumosudilo vartojo iš viso trys paaugliai (du – 200 mg vieną kartą per parą grupėje ir vienas – po 200 mg du kartus per parą grupėje). Po vaistinio preparato pateikimo į rinką ir vilties programų metu gydymas belumosudilu buvo skirtas ir saugumo duomenų gauta 112 paauglių. Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo

pykinimas (4,6 %) ir galvos skausmas (2,8 %). Belumosudilo saugumo savybės ITPŠL sergantiems vaikų populiacijos pacientams (≥ 12 metų amžiaus) pagal tipą, pobūdį ir sunkumą atitiko žinomas suaugusių pacientų saugumo savybes.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Belumosudilo perdozavimo atveju priešnuodžio nežinoma. Sveikiems savanoriams skirtos vienkartinės iki 1 000 mg dozės buvo priimtinais toleruojamos. Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir nedelsiant imtis visų tinkamų palaikomųjų priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imuninę sistemą slopinantys vaistiniai preparatai, selektyvaus poveikio imuninę sistemą slopinantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – L04AA48.

Veikimo mechanizmas

Belumosudilas yra selektyvus su Rho susijusios susuktą viją sudėtyje turinčios baltymų kinazės-2 (angl. *Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase-2*, ROCK2) inhibitorius, kuris dalyvauja perduodant signalus imuninių ląstelių veikloje ir fibrozės procesuose.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

2,2 karto viršijus didžiausią patvirtintos rekomenduojamos dozės nulemtą ekspoziciją, belumosudilas QT intervalo kliniškai reikšmingai nepailgina.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tyrimas KD025-213

KD025-213 tyrimas buvo II fazės, atviras, daugiacentris ITPŠL sergančių pacientų gydymo belumosudilu tyrimas. Ketinimo gydyti (angl. *intent-to-treat*, ITT) suaugusiųjų populiacija apėmė 156 pacientus. Į tyrimą galėjo būti įtraukti 12 metų ar vyresni pacientai, kuriems anksčiau buvo taikytos 2–5 sisteminio poveikio gydymo schemos ir kuriems reikėjo papildomo gydymo. Tinkami pacientai dvi savaites iki tyrimo pradžios vartojo stabilią kortikosteroidų dozę. Pacientai buvo priskirti atsitiktinėms imtims santykiu 1:1 ir per burną vartojo belumosudilo 200 mg dozę vieną kartą per parą arba po 200 mg du kartus per parą. Pacientai nebuvo įtraukiami į tyrimą, jeigu trombocitų kiekis buvo $< 50 \times 10^9/l$; absoliutus neutrofilų kiekis buvo $< 1,5 \times 10^9/l$; AST arba ALT aktyvumas > 3 kartus viršijo VNR; bendrojo bilirubino koncentracija $> 1,5$ karto viršijo VNR; QTc(F) buvo > 480 ms; apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) buvo < 30 ml/min./1,73 m²; arba forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in one second*, FEV1) buvo ≤ 39 %.

Belumosudilu buvo papildomas tęstinis standartinis ITPŠL gydymas, pavyzdžiui, kortikosteroidais, kalcineurino inhibitoriais (angl. *calcineurin inhibitors* [CNI] ciklosporinu ar takrolimuzu), sirolimuzu, ekstrakorporine fotofereze (angl. *extracorporeal photopheresis*, ECP) ir (arba) lokalaus poveikio ar

inhaliaciniais vaistiniais preparatais pagal gydymo įstaigos rekomendacijas, jeigu tyrimo pradžioje buvo skiriama stabili dozė ar gydymo schema. Laikinas kortikosteroidų dozės padidinimas (iki 1 mg/kg prednizono ekvivalento per parą) iki 6 savaičių buvo leidžiamas ITPŠL paūmėjimo atveju. Padidinta kortikosteroidų dozė > 6 savaites arba daugiau kaip 2 ITPŠL paūmėjimo epizodai per pirmuosius 6 gydymo belumosudilu mėnesius bei pradėtas naujas sisteminis ITPŠL gydymas buvo laikomi gydymo nesėkme.

Suaugusių pacientų grupėje, kuriems buvo skirta 200 mg vieną kartą per parą dozė (N = 78), amžiaus mediana buvo 53 metai (intervalas nuo 21 iki 77 metų), 63 % jų buvo vyrai, o 85 % – baltaodžiai. Dauguma (73 %) pacientų sirgo sunkia ITPŠL, o 81 % pacientų nereagavo į paskutinį sisteminį gydymą prieš įtraukimą į tyrimą. Tyrimo pradžioje nustatyti pažeisti organai buvo oda (82 %), sąnariai / fascijos (77 %), akys (73 %), plaučiai (35 %), burna (53 %), stemplė (30 %), viršutinė virškinimo trakto dalis (18 %), apatinė virškinimo trakto dalis (9 %) ir kepenys (13 %). Penkiasdešimt vienam procentui pacientų buvo pažeisti keturi ar daugiau organų. Dažniausias sisteminis gretutinis gydymas, kuris pacientams buvo skiriamas KD025-213 tyrimo 1 ciklo 1 dieną, buvo gydymas kortikosteroidais, CNI (takrolimuzu arba ciklosporinu), sirolimuzu, mikofenolato mofetiliu (MMF) ir ECP. Ankstesnių ITPŠL sisteminio gydymo schemų skaičiaus mediana buvo 3,0. Į tyrimą (200 mg vieną kartą per parą dozės grupę) taip pat buvo įtraukti 2 pacientai paaugliai (12 ir 13 metų amžiaus).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis bendrojo atsako dažnis (angl. *overall response rate*, ORR) buvo apibrėžiamas kaip tiriamųjų, kuriems buvo pasiektas visiškas atsakas (angl. *complete response*, CR [visų apraiškų išnykimas kiekviename organe ar srityje]) arba dalinis atsakas (angl. *partial response*, PR [pagerėjimas bent viename organe ar srityje be progresavimo bet kuriame kitame organe ar srityje]) bet kurio vertinimo po tyrimo pradžios metu, dalis pagal 2014 m. NIH konsensuso dėl ITPŠL klinikinių tyrimų kūrinių projektą (angl. *Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD*). Antrinės vertinamosios baigtys apėmė atsako trukmę ir laiką iki atsako pasireiškimo. Atsakas, įskaitant visišką atsaką, buvo pasiektas visuose apimtuose organuose (odoje, akyse, burnoje, stemplėje, viršutinėje virškinimo trakto dalyje, apatinėje virškinimo trakto dalyje, kepenyse, plaučiuose, sąnariuose / fascijose). ORR ir pagrindinių antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Geriausio bendrojo atsako dažnis ir kiti veiksmingumo rezultatai, ITT suaugusiųjų populiacija

Kintamasis	Belumosudilas 200 mg vieną kartą per parą (N = 78)
Bendrojo atsako dažnis (%)	73,1
ORR 95 % PI (%)	61,8, 82,5
Visiškas atsakas (%)	5,1
Dalinis atsakas (%)	67,9
ORR po 6 mėnesių	43,6
ORR po 6 mėnesių 95 % PI (%)	32,4, 55,3
#K-M atsako (pagrindinio) trukmės mediana, savaitės (95 % PI)	23,9 (11,43, 50,43)
Laikas iki atsako pasireiškimo, mediana, savaitės (intervalas)	4,43 (3,7, 80,1)

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; ORR = bendrojo atsako dažnis; K-M = *Kaplan-Meier*; NP= nepasiekta; ITT = ketinimo gydyti (angl. *intent-to-treat*)

Pastaba. Duomenų rinkimo pabaigos data: 2022 m. rugsėjo 2 d.

Pastaba. Dvipusis, tikslusis ORR PI buvo apskaičiuotas naudojant *Clopper Pearson* metodą.

Pastaba. Į gydymą reagavusių pacientų populiacija buvo naudojama atsako trukmei ir laikui iki atsako pasireiškimo įvertinti. Procentinės dalys apskaičiuotos remiantis ITT populiacijos tiriamųjų skaičiumi.

Atsako (pagrindinio) trukmė apibrėžiama kaip laikas nuo pirmojo atsako iki geriausio atsako pablogėjimo (pvz., CR į PR ar Per į ligos recidyvą), naujo sisteminio gydymo pradžios arba mirties.

ORR apibrėžiamas kaip dalis pacientų, kurie pasiekė visišką atsaką (CR) arba dalinį atsaką (PR) bet kuriuo metu ir netaikant naujo sisteminio ITPŠL gydymo pagal 2014 m. NIH konsensuso dėl ITPŠL klinikinių tyrimų kūrinių projektą bei remiantis tyrėjų vertinimu

Vaikų populiacija

Intervencinių klinikinių tyrimų metu iš viso 3 pacientai paaugliai buvo gydomi belumosudilu po 200 mg vieną kartą per parą ir šiems pacientams buvo stebimas atsakas į belumosudilą. Belumosudilo saugumas ir veiksmingumas 12–18 metų paaugliams buvo patvirtintas KD025-213 tyrimo duomenimis.

Tyrimo KD025-213 metu du pacientai paaugliai buvo gydomi belumosudilu po 200 mg dozę vieną kartą per parą. Vienas iš jų pasiekė PR. Į gydymą reagavusio paciento laikas iki atsako pasireiškimo (angl. *time to response*, TTR) buvo 53 dienos, atsako trukmė (angl. *duration of response*, DOR) buvo 820 dienų.

Remiantis farmakokinetikos modelio prognozėmis, tikimasi, kad veiksmingumas ir saugumas paaugliams ir suaugusiems pacientams bus panašus.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti belumosudilo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis lėtinės transplantato prieš šeimininką ligos gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Tyrimų metu belumosudilo T_{max} mediana buvo maždaug 3 valandos. Po vienos 200 mg belumosudilo dozės pavartojimo per burną vidutinis absoliutus biologinis prieinamumas (% variacijos koeficientas) buvo 64 % (17 %).

Maisto įtaka

Sveikiems tiriamiesiems vienkartinę 200 mg belumosudilo dozę pavartojus kartu su labai riebiu ir kaloringu maistu (800–1000 kilokalorijų, kai riebalai sudaro maždaug 50 % viso maisto kalorijų kiekio), belumosudilo C_{max} padidėjo 2,25 karto, o AUC – 2 kartus, palyginti su vartojimu nevalgius. T_{max} mediana pailgėjo 0,5 valandos.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos modeliavimu, vidutinis pusiausvyrinės apykaitos AUC (% variacijos koeficientas) pacientams, kurie sirgo ITPŠL ir vieną kartą per parą valgio metu vartojo 200 mg dozę, buvo 18 800 (33 %) val. •ng/ml; vidutinė pusiausvyrinės apykaitos C_{max} buvo 2 230 (31 %) ng/ml. Vartojant vieną kartą per parą, belumosudilo pusiausvyrinės būklės koncentracija buvo pasiekta kaupimosi santykiui esant 1,2.

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos modeliavimu, farmakokinetika buvo apibūdinta kaip dviejų terpių modelis, kai vidutinis pusinio pasiskirstymo laikas yra 1,57 val. (78 %). Belumosudilo vidutinis (% variacijos koeficientas, VK) tariamasis pasiskirstymo tūris centrinėje terpėje buvo 35,8 l (93 %). *In vitro* preparatuose prie žmogaus kraujo serumo albumino jungėsi 99,9 %, o prie žmogaus α 1-rūgštinio glikoproteino – 98,6 % belumosudilo.

Biotransformacija

Remiantis tyrimais *in vitro*, CYP3A4 buvo dominuojanti CYP izoforma, dalyvaujanti belumosudilo metabolizme, tačiau mažesne apimtimi metabolizme dalyvavo ir CYP2C8, CYP2D6 bei UGT1A9.

Eliminacija

ITpŠL sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos modeliavimas parodė, kad vidutinis belumosudilo pusinės eliminacijos laikas (% variacijos koeficientas, VK) buvo 32,9 val. (15 %). Vidutinis (% VK) belumosudilo tariamasis klirensas pacientams buvo 12,5 l/val. (38 %).

Žmogaus masės pusiausvyros (angl. *Human Mass Balance*) tyrimo rezultatai parodė, kad pagrindinis ekskrecijos būdas yra išsiskyrimas su išmatomis (85 % dozės). 30 % išmatose išskirtos dozės sudarė nepakitęs belumosudilas. Mažiau nei 5 % dozės buvo išskirta su šlapimu.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nustatyta, kad sveikiems asmenims belumosudilo ekspozicija (C_{max} ir AUC) būna šiek tiek didesnė nei proporcinga dozei vieną kartą per parą vartojamų 20–500 mg dozių ribose, bet mažesnė nei proporcinga dozei, kai vartojamos didesnės nei 500 mg dozės. ITpŠL sergantiems pacientams ekspozicijos didėjimas 200–400 mg dozės ribose yra maždaug proporcingas.

Ypatingos populiacijos

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, kliniškai reikšmingų belumosudilo farmakokinetikos skirtumų, atsižvelgiant į amžių (nuo 20 iki 77 metų), rasę, lytį ar kūno svorį (nuo 38,6 iki 143 kg), nestebėta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, kliniškai reikšmingų belumosudilo farmakokinetikos skirtumų, susijusių su lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, nestebėta. Sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo įtakos tyrimų neatlikta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pavartojus vienkartinę 200 mg belumosudilo dozę nustatyti belumosudilo ekspozicijos pokyčiai tiriamiesiems, kuriems buvo įvairaus laipsnio (remiantis įvertinimu pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas ir kuriems nebuvo kepenų TpŠL (palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija buvo normali), pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Įvairaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimo įtaka belumosudilo ekspozicijai

Kepenų funkcijos sutrikimo kategorija	Belumosudilo ekspozicijos pokyčiai asmenims, kurių kepenų funkcija sutrikusi, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali			
	Bendroji (laisvos ir sujungtos) medžiagos koncentracija		Laisvos medžiagos koncentracija	
	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
Lengvas (A klasės pagal <i>Child-Pugh</i>)	Padidėjimas 1,2 karto	Padidėjimas 1,4 karto	Sumažėjimas 14 %	Sumažėjimas 19 %
Vidutinio sunkumo (B klasės pagal <i>Child-Pugh</i>)	Sumažėjimas 6%	Padidėjimas 1,5 karto	Sumažėjimas 12 %	Padidėjimas 1,4 karto
Sunkus (C klasės pagal <i>Child-Pugh</i>)	Padidėjimas 1,3 karto	Padidėjimas 4,2 karto	Padidėjimas 5,4 karto	Padidėjimas 16 kartų

Vaikų populiacija

Remiantis ribotais farmakokinetikos duomenimis, farmakokinetikos skirtumų požymių trijų paauglių organizmuose nepastebėta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant kartotinių dozių tyrimus, toksinis poveikis pasireiškė, kai vidutinė belumosudilo koncentracija kraujo plazmoje buvo mažesnė už numatomą ekspoziciją žmogaus organizme arba panaši į ją, o toksinio poveikio reprodukcijai tyrimuose toksinis poveikis buvo stebimas, kai ekspozicija buvo mažesnė nei numatoma ekspozicija žmogaus organizme.

In vitro ir *in vivo* atliktų farmakologinio saugumo ir genotoksiškumo tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksinis kartotinių dozių poveikis

Atlikus kartotinių *per os* skiriamų dozių tyrimus su žiurkėmis ir šunimis, vienai arba abiem rūšims buvo pastebėtas nepageidaujamas toksinis poveikis virškinimo traktui (vėmimas, laisvos išmatos ir (arba) nenormalus juodas turinys, padidėjęs seilėtekis), kepenims (padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, organo hipertrofija / svorio padidėjimas ir cholestazė / uždegimas), inkstams (padidėjusi karbamido azoto koncentracija kraujyje, kanalėlių pokyčiai, pigmentacija, intraceliuliniai baltymų lašeliai epitelyje), hemolimfoidinei sistemai (regeneracinė anemija, limfocitų sumažėjimas blužnyje ir užkrūčio liaukoje) ir reprodukcinei sistemai.

Vislumo sutrikimas

Žiurkių ir šunų patinams toksinis poveikis pasireiškė mažesniu sėklidžių prielipų ir sėklidžių svoriu, susijusiu su nenormaliais spermatozoidų pokyčiais, tokiais kaip daugiažidininė abipusė spermatozoidų degeneracija sėklidžių prielipuose ir sėklidėse, daugiabranduoliai spermatidai sėklidėse, sumažėjęs spermatozoidų judrumas ir spermatozoidų skaičius; atliekant kartotinių dozių tyrimus, pokyčiai buvo grįžtami šunims, bet ne visiškai grįžtami žiurkėms.

Žiurkių patelėms buvo pastebėtas mažesnis gimdos svoris, susijęs su gimdos / gimdos kaklelio hipoplazija, ir sumažėjęs folikulų vystymasis kiaušidėse, susijęs su nepalankiu kūno svorio sumažėjimu. Šie pokyčiai buvo grįžtami.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Nepageidaujamas poveikis žiurkių patelėms (kurioms buvo skirta belumosudilo arba kurioms nebuvo skirta belumosudilo, bet jos poravosi su patiniais, kuriems buvo skirta belumosudilo) pasireiškė padažnėjusiomis embrionų ar vaisių žūtimis prieš implantaciją arba po jos, sumažėjusiu gyvybingų embrionų skaičiumi ir vaisiaus formavimosi ydomis, įskaitant išangės ir uodegos nebuvimą, omfalocelę ir kupolo formos galvą.

Triušiams buvo pastebėtas toksinis poveikis patelėms ir embrionų bei vaisių vystymuisi (įskaitant savaiminį abortą, padažnėjusias embrionų ar vaisių žūties po implantacijos, sumažėjusią procentinę gyvų vaisių dalį, sumažėjusį vaisiaus kūno svorį ir skeleto / išorines formavimosi ydas).

Kancerogeninis poveikis

Tyrimų su transgeninėmis pelėmis metu kancerogeninio poveikio nepastebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Hipromeliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Tabletės apvalkalas

Polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (E1521)
Talkas (E553b)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileniniu vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir silikagelio sausikliu.

Pakuotės dydis: 28 arba 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2015/001

EU/1/26/2015/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti Rezurock veiksmingumą ir saugumą suaugusiems ir vaikams (nuo 12 metų amžiaus, kai kūno svoris ne mažesnis kaip 40 kg), sergantiems ITpŠL, kai kiti vaistiniai preparatai, patvirtinti vartoti ITpŠL gydyti, sukelia ribotą klinikinę naudą arba nėra tinkami, registruotojas turės pateikti tyrimo EFC22965, III fazės atviro, atsitiktinių imčių, daugiacentrio belumosudilo ir geriausio galimo	2029 m. 4 ketvirtis

Aprašymas	Terminas
gydymo palyginimo tyrimo, galutinius rezultatus, remiantis suderintu protokolu.	

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

REZUROCK 200 mg plėvele dengtos tabletės
belumosudilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra belumosudilo mesilato, atitinkančio 200 mg belumosudilo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengtos tabletės

28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenuryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

rezurock 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

REZUROCK 200 mg plėvele dengtos tabletės
belumosudilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra belumosudilo mesilato, atitinkančio 200 mg belumosudilo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengtos tabletės

28 plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Rezurock 200 mg plėvele dengtos tabletės belumosudilas (*belumosudilum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rezurock ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rezurock
3. Kaip vartoti Rezurock
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rezurock
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rezurock ir kam jis vartojamas

Rezurock sudėtyje yra veikliosios medžiagos belumosudilo, kuris priklauso vaistų, vadinamų imunosupresantais, grupei.

Rezurock vartojamas suaugusiems ir vaikams (12 metų bei vyresniems, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg), sergantiems lėtine transplantato prieš šeimininką liga (ITpŠL), gydyti, jeigu kitoks galimas gydymas sukėlė ribotą klinikinę naudą, nėra tinkamas arba neveikia.

Lėtinė ITpŠL gali pasireikšti praėjus kelioms savaitėms ar mėnesiams po to, kai Jums buvo atlikta kaulų čiulpų arba kamieninių ląstelių (kraują formuojančių ląstelių) transplantacija. Iš donoro persodintos ląstelės (transplantatas) puola organizmą (šeimininką), sukelia uždegimą ir gali pažeisti daugelį organų, pavyzdžiui, odą, kepenis ar virškinimo sistemą.

Veiklioji Rezurock medžiaga belumosudilas veikia blokuodamas fermentą (baltymą), vadinamą ROCK2, kuris dalyvauja imuninės sistemos (natūralios organizmo apsaugos) veikloje. Tai sumažina uždegimą ir tolesnį organų pažeidimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rezurock

Rezurock vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija belumosudilui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia arba žindote;
- jeigu yra sunkių kepenų sutrikimų (ir nėra kepenų ITpŠL).

Jeigu abejojate, ar kuri nors pirmiau paminėta būklė Jums tinka, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rezurock.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rezurock:

- jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, nes Rezurock gali pakenkti Jūsų dar negimusiam kūdikiui (žr. skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis, vaisingumas ir kontracepcija“);
- jeigu žindote arba planuojate žindyti, nes Rezurock gali sukelti sunkų šalutinį poveikį žindomam kūdikiui (žr. skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis, vaisingumas ir kontracepcija“);
- jeigu yra bet kokių kepenų sutrikimų. Prieš gydymą Rezurock ir jo metu Jums turi būti atliekami kraujo tyrimai, įskaitant tyrimus kepenų veiklai stebėti;
- jeigu vartojate kitų vaistų (žr. skyrių „Kiti vaistai ir Rezurock“).

Vaikams

Jaunesniems kaip 12 metų ar sveriantiems mažiau kaip 40 kg vaikams Rezurock skirti negalima, nes Rezurock tyrimų su tokios amžiaus grupės pacientais neatlikta.

Kiti vaistai ir Rezurock

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Rezurock gali turėti įtakos kitų vaistų poveikiui, o kiti vaistai – Rezurock poveikiui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau išvardytų vaistų, nes gydytojui gali tekti keisti šių vaistų dozę arba Rezurock dozę.

Toliau išvardyti vaistai gali sumažinti Rezurock veiksmingumą, sumažindami Rezurock kiekį kraujyje:

- rifampinas (vartojamas tuberkuliozei gydyti);
- protonų siurblio inhibitoriai, tokie kaip omeprazolas ar rabeprazolas (vartojami rūgšties gamybai skrandyje mažinti);
- kiti skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai (vartojami rūgšties gamybai skrandyje mažinti).

Rezurock gali sustiprinti toliau išvardytų vaistų šalutinį poveikį, didindamas šių vaistų kiekį kraujyje:

- statinų, pavyzdžiui, rozuvastatino (vartojamo cholesterolio kiekiui mažinti);
- dabigatrano (vartojamo, kad organizme nesusidarytų kraujo krešulių);
- raltegraviro (vartojamo esant ŽIV infekcijai);
- sirolimuzo arba takrolimuzo (vartojamų transplantato prieš šeimininką ligos profilaktikai).

Jeigu nesate tikri, ar kuris nors iš pirmiau paminėtų atvejų Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Rezurock, pasitarkite su gydytoju.

Kol vartojate Rezurock, niekada nepradėkite vartoti naujo vaisto, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Tai taikoma receptiniams vaistams, nereceptiniams vaistams (vaistams, įsigytiems be recepto) ir augaliniams ar alternatyviems vaistams.

Turėkite visų vartojamų vaistų sąrašą, kad galėtumėte parodyti gydytojui ir vaistininkui, kai gausite naują vaistą.

Rezurock vartojimas su maistu

Rezurock būtina vartoti su maistu. Žr. 3 skyrių.

Nėštumas, žindymo laikotarpis, vaisingumas ir kontracepcija

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba žindote kūdikį, apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui. Jeigu planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas

Nevartokite Rezurock nėštumo metu, nes Rezurock gali pakenkti Jūsų dar negimusiam kūdikiui. Prieš pradėdant gydymą, gydytojas patikrins, ar nesate nėščia. Jeigu Rezurock vartojimo metu pastojote, nedelsdama kreipkitės į gydytoją.

Kontracepcija

Jeigu esate pastoti galinti moteris, prieš pradėdant gydymą Rezurock, gydytojas patikrins, ar nesate nėščia, nes Rezurock gali pakenkti dar negimusiam vaikui. Visu gydymo Rezurock laikotarpiu ir mažiausiai vieną savaitę po paskutinės dozės vartojimo turite naudoti veiksmingą kontracepcijos (apsisaugojimo nuo pastojimo) metodą.

Jeigu esate vyras ir Jūsų partnerė gali pastoti, Jūsų partnerė turėtų vengti pastoti, kol Jūs vartojate Rezurock. Visu gydymo Rezurock laikotarpiu ir mažiausiai vieną savaitę po paskutinės dozės vartojimo turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Pasitarkite su gydytoju, koks kontracepcijos metodas Jums tinka gydymo Rezurock metu.

Žindymo laikotarpis

Gydymo Rezurock laikotarpiu ir mažiausiai savaitę po paskutinės dozės vartojimo žindyti negalima. Rezurock gali pakenkti žindomam vaikui.

Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, Rezurock gali sukelti laikiną nevaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu pavartoję Rezurock jaučiate nuovargį ar svaigulį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Rezurock sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Rezurock

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir paaugliams (12 metų ir vyresniems bei sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg) yra viena tabletė (joje yra 200 mg belumosudilo), ji geriama (vartojama per burną) vieną kartą per parą kasdien tuo pačiu metu.

Nurykite visą tabletę užgerdami stikline vandens valgio metu.

Gydytojas gali padidinti Rezurock dozę, jeigu Jūs taip pat vartojate tam tikrų kitų vaistų, kurie gali turėti įtakos belumosudilo poveikiui.

Gydytojas gali nurodyti laikinai arba visam laikui nutraukti Rezurock vartojimą, priklausomai nuo to, kaip toleruojate gydymą.

Gydymo trukmė

Gydymą turite tęsti tol, kol gydytojas nurodys jį nutraukti.

Ką daryti pavartojus per didelę Rezurock dozę?

Jeigu pavartojote per didelę Rezurock dozę, nedelsdami apie tai informuokite gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę. Su savimi pasiimkite vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Rezurock

Praleidę Rezurock dozės vartojimą, turite ją išgerti iš karto, kai tik prisiminsite, tą pačią dieną, tik jeigu:

- Rezurock vartojate vieną kartą per parą ir nuo laiko, kai reikėjo suvartoti dozę, praėjo mažiau kaip 12 valandų;
- Rezurock vartojate du kartus per parą ir nuo laiko, kai reikėjo suvartoti dozę, praėjo mažiau kaip 6 valandos.

Po praleistos Rezurock dozės suvartojimo kitą Rezurock dozę vartokite įprastu laiku.

Praleidus Rezurock dozės vartojimą, jos vartoti negalima, jeigu:

- Rezurock vartojate vieną kartą per parą ir nuo ir nuo laiko, kai reikėjo suvartoti dozę, praėjo daugiau kaip 12 valandų;
- Rezurock vartojate du kartus per parą ir nuo laiko, kai reikėjo suvartoti dozę, praėjo daugiau kaip 6 valandos.

Tokiais atvejais praleiskite nesuvartotą dozę ir kitą Rezurock dozę vartokite įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu po Rezurock pavartojimo pradedate vemti

Jeigu po Rezurock pavartojimo pradedate vemti, kitos Rezurock dozės nevartokite. Kitą Rezurock dozę vartokite įprastu laiku.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu pasireiškė toliau išvardytas dažnas sunkus šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti ne rečiau nei 1 iš 10 asmenų.

- Kosulys, krūtinės skausmas, dusulys, karščiavimas. Tai gali būti plaučių uždegimo simptomai.
- Pojūtis, kad negalite tinkamai kvėpuoti ar mąstyti. Tai gali būti hipoksijos (mažo deguonies kiekio) simptomai.
- Giliųjų odos audinių uždegimas. Tai gali būti celiulito simptomai.
- Pilvo skausmas, viduriavimas, karščiavimas. Tai gali būti storosios žarnos infekcijos simptomai.
- Uždegimas, kuris pažeidžia vokus ir aplinkinių sričių odą. Tai gali būti periorbitinio celiulito simptomai.
- Karščiavimas, šaltkrėtis ir žemas kraujospūdis. Tai gali būti stafilokokinės bakteriemijos (kraujo infekcijos) simptomai.
- Peršalimas, nosies ar gerklės (viršutinių kvėpavimo takų) infekcija.
- Dusulys ir krūtinės skausmas. Tai gali būti plaučių embolijos (krešulio plaučių kraujagyslėje) simptomai.
- Viduriavimas.
- Šleikštulys (pykinimas).
- Negyjančios opos liežuvyje, kurios gali būti nenormalių ląstelių (kurios gali tapti vėžinės) susikaupimo požymis. Tai gali būti liežuvio displazijos simptomai.
- Vėmimas.
- Labai stiprus silpnumas, vėmimas, karščiavimas, šaltkrėtis, sumišimas, dažnas širdies plakimas. Tai gali būti simptomai, rodantys, kad dvi ar daugiau organų sistemų nepajėgia patenkinti organizmo poreikių (dauginis organų disfunkcijos sindromas).

Kitas šalutinis poveikis

Toliau yra išvardytas kitas galimas šalutinis poveikis. Jeigu toks šalutinis poveikis tampa sunkus, pasakykite gydytojui.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Galvos skausmas.
- Labai stiprus nuovargis.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (mažakraujystė).
- Nepakankamai aktyvi skydliaukė (hipotirozė).
- Sumažėjęs apetitas.
- Didelis cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija).
- Mažas fosfatų kiekis kraujyje (hipofosfatemija).
- Didelis riebalų kiekis kraujyje (hiperlipidemija).
- Rankų ir kojų nervų pažeidimas (periferinė neuropatija).
- Svaigulys.
- Tokie pojūčiai kaip tirpimas, peršėjimas, dilgčiojimas ir badymas (parestezija).
- Aukštas kraujospūdis (hipertenzija).
- Staigus dusulys arba pasunkėjęs kvėpavimas (dispnėja).
- Kosulys.
- Vidurių užkietėjimas.
- Pilvo skausmas.
- Pilvo patinimas.
- Nemalonūs pojūčiai pilve.
- Nugaros skausmas.
- Raumenų spazmai.
- Sąnarių skausmas (artralgija).
- Patinimas, ypač kulkšnių ir pėdų (periferinė edema).
- Karščiavimas.
- Nenormalus kepenų funkcijos tyrimo rezultatas.
- Kūno svorio sumažėjimas.
- Kreatinfosfokinazės, t. y. fermento (baltymo), išsiskiriančio į kraują esant raumens pažeidimui, aktyvumo padidėjimas.
- Sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti padedančių ląstelių) kiekis kraujyje.
- Padidėjęs kreatinino kiekis (tai yra inkstų sutrikimo pasunkėjimo požymis).
- Sumažėjęs limfocitų (baltųjų kraujo ląstelių tipas) kiekis.
- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis.
- Pilvo skausmas, viduriavimas, karščiavimas. Tai gali būti gastroenterito simptomai.
- Nosies ir gerklės uždegimas.
- Sinusų infekcija.
- Galvos skausmas (migrena).
- Žemas kraujospūdis.
- Niežėjimas.
- Išbėrimas.
- Odos uždegimas su didelėmis pūslėmis (pūslinis dermatitas).
- Bendrasis negalavimas.
- Lokalus patinimas.
- Odos ir akių pageltimas (padidėjęs konjuguoto bilirubino kiekis).
- Padidėjęs prokalcitonino, t. y. baltymo kraujyje, kuris yra infekcijos žymuo, kiekis.

Jeigu pasireiškia tam tikras šalutinis poveikis, gydytojas gali pakeisti Rezurock dozę, laikinai sustabdyti arba visam laikui nutraukti gydymą Rezurock.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rezurock

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rezurock sudėtis

Veiklioji medžiaga yra belumosudilas (mesilato pavidalu). Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg belumosudilo.

Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, hipromeliozė, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas.

Tabletės apvalkalas: polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), makrogolis (E1521), talkas (E553b), geltonasis geležies oksidas (E172).

Rezurock išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rezurock plėvele dengtos tabletės yra šviesiai geltonos arba geltonos, ovalo formos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „KDM“, kitoje – „200“.

Rezurock tiekiamas plastikiniame buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, pakuotėje yra 28 arba 30 plėvele dengtų tablečių. Buteliuke yra sausiklio pakuotė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>

IV PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL SAĖYGINĖS REGISTRACIJOS

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Sąlyginės registracijos**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti sąlyginę registraciją.