

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

REZUROCK 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur belumozudila mesilātu, kas atbilst 200 mg belumozudila (*belumosudilum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Gaiši dzeltena līdz dzeltena, ovālas formas tablete ar apzīmējumu “KDM” vienā pusē un “200” otrā pusē, izmēri 7,4 x 14,8 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

REZUROCK ir indicēts pieaugušu un pediatriku pacientu (vecumā no 12 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg), kuriem ir hroniska transplantāta reakcija pret saimnieku (*chronic graft-versus-host disease; cGVHD*), ārstēšanai, kad citas ārstēšanas iespējas sniedz ierobežotu klīnisku ieguvumu, nav piemērotas vai vairs nepalīdz.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze *cGVHD* ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 200 mg iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar maltīti.

Ārstēšanu ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanas vai nepieņemamai toksicitātei.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānosaka pilna asins aina un aknu funkcionālie testi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^9/l$ vai absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ir $< 1,5 \times 10^9/l$, belumozudila lietošana jāsāk, stingri kontrolējot laboratoriskos rādītājus un atbilstoši klīniskā stāvokļa novērtējumam.

Devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Aknu funkcionālie testi ir jāveic vismaz vienu reizi mēnesī visu terapijas laiku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteikumi par devas pielāgošanu nevēlamu blakusparādību gadījumā ir sniegti 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana
Hepatotoksicitāte	3. pakāpes ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās (no >5 līdz 20 x NAR) vai 2. pakāpei atbilstošs bilirubīna līmeņa paaugstinājums (no >1,5 līdz 3 x NAR)	Pārtraukt terapiju, līdz atjaunojas ≤ 1. pakāpei, pēc tam atsākt belumozudila lietošanu ieteicamajā devā un kontrolēt laboratorisko testu rezultātus attiecībā uz toksicitāti.
	4. pakāpes ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās (>20 x NAR) vai ≥3. pakāpes bilirubīna līmeņa paaugstināšanās (>3 x NAR)	Izbeigt šo zāļu lietošanu.
Citas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu)	3. pakāpe	Pārtraukt terapiju, līdz atjaunojas ≤ 1. pakāpei, pēc tam atsākt belumozudila lietošanu ieteicamajā devā un kontrolēt toksicitātes rašanos.
	4. pakāpe	Izbeigt šo zāļu lietošanu.

ALAT – alanīna aminotransferāze; ASAT – aspartāta aminotransferāze; NAR – normas augšējā robeža.

*1. pakāpe ir viegla, 2. pakāpe – vidēji smaga, 3. pakāpe – smaga, 4. pakāpe – dzīvībai bīstama. Toksicitātes pakāpes ir noteiktas saskaņā ar Nacionālā vēža institūta vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju 4.03 versiju (NCI-CTCAE v4.03)

Devas pielāgošana zāļu mijiedarbības gadījumā

Spēcīgi CYP3A4 induktori un protonu sūkņa inhibitori samazina belumozudila iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A induktori

Ja vienlaicīgi tiek lietoti spēcīgi CYP3A inducētāji, ieteicamā deva ir 200 mg divas reizes dienā kopā ar maltīti.

Protonu sūkņa inhibitori

Ja vienlaicīgi tiek lietoti protonu sūkņa inhibitori, ieteicamā deva ir 200 mg divas reizes dienā kopā ar maltīti.

Nokavēta vai izlaista deva

Ja devas lietošana ir nokavēta vai deva ir izlaista:

Devu jālieto tiklīdz iespējams tajā pašā dienā šādos gadījumos:

- 200 mg deva ir izlaista pirms 12 vai mazāk stundām, ja zāles tiek lietotas vienu reizi dienā VAI
- 200 mg deva ir izlaista pirms 6 vai mazāk stundām, ja zāles tiek lietotas divas reizes dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nākamā deva jālieto atbilstoši ierastajai shēmai.

Devu nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- deva ir izlaista pirms vairāk nekā 12 stundām, ja zāles tiek lietotas vienu reizi dienā VAI
- deva ir izlaista pirms vairāk nekā 6 stundām, ja zāles tiek lietotas divas reizes dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nākamā deva jālieto atbilstoši ierastajai shēmai.

Ja pacientam pēc devas lietošanas ir vemšana, nākamā deva ir jālieto ierastajā laikā.

Ja deva ir izlaista, pacientam jānorāda nelietot papildu devas, lai kompensētu izlaisto devu.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bez aknu *GVHD* ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietošana pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bez aknu *GVHD* nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietojot belumozudilu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min) deva nav jāpielāgo.

Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) un par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem tiek veikta dialīze, nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu). Belumozudila terapijas laikā pacienti rūpīgi jākontrolē attiecībā uz drošumu un efektivitāti.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem deva nav papildus jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

REZUROCK drošums un efektivitāte, lietojot pediātriskiem pacientiem vecumā līdz 12 gadiem vai ar ķermeņa masu, kas mazāka par 40 kg, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Apvalkotās tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā kopā ar maltīti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bez aknu *GVHD* (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms belumozudila lietošanas uzsākšanas ir jānosaka grūtniecības statuss un jāizmanto ļoti efektīva kontracepcija belumozudila terapijas laikā un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās belumozudila devas lietošanas.

Ja ārstēšanas laikā ar belumozudilu iestājas grūtniecība, katrā konkrētā gadījumā jānovērtē risks/ieguvums un jāsniedz detalizēta konsultācija par iespējamo risku auglim (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pacientiem jāsniedz informācija par iespējamo bīstamību auglim.

Vīriešu dzimuma pacienti, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu

Vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, jānorāda, ka belumozudila lietošanas laikā viņu partnerēm ir jāizvairās no grūtniecības iestāšanās un ir iespējams risks auglim.

Vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, belumozudila terapijas laikā un vienu nedēļu pēc belumozudila pēdējās devas lietošanas ir jāizmanto ļoti efektīva kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Barošana ar krūti jāpārtrauc ārstēšanas laikā un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās belumozudila devas lietošanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pamatojoties uz izmaiņām sēkliniekos un ietekmi uz spermatozoīdiem, kas novērota dzīvniekiem pētījumos ar žurkām un suņiem, belumozudils var nelabvēlīgi ietekmēt vīriešu fertilitāti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Klīniskajos pētījumos, lietojot belumozudilu, tika novērota aknu funkcionālo testu rezultātu paaugstināšanās, šīs izmaiņas parasti radās terapijas sākumā un to sastopamība pēc tam samazinājās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms terapijas uzsākšanas ir jāveic aknu funkcionālie testi un to rezultāti terapijas laikā ir jākontrolē vismaz vienu reizi mēnesī. Ja ir radusies ≥ 2 . pakāpes toksicitāte, deva ir jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP3A4 un P-gp substrāti

Belumozudils inhibē gan CYP3A4, gan P-gp. Belumozudila lietošana kopā ar zālēm, kas ir gan CYP3A4, gan P-gp substrāti (piemēram, takrolīms vai sirolīms), var izraisīt to koncentrācijas paaugstināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tādēļ šo zāļu deva var būt jāpielāgo atbilstoši zāļu aprakstam. Līdz brīdim, kad ir iestājies farmakokinētiskais līdzsvars, ieteicama stingra zāļu terapeitiskā līmeņa kontrole.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CYP3A induktoru ietekme uz belumozudilu

Vairāku rifampicīna (spēcīga CYP3A4 induktora) devu vienlaicīga lietošana pazemināja belumozudila C_{max} par 59% un samazināja AUC par 72%. Spēcīgu CYP3A4 induktoru (piemēram, karbamazepīna, fenitoīna, rifampīna [rifampicīna], divšķautņu asinszāles [*Hypericum perforatum*]) lietošana vienlaicīgi ar belumozudilu var pavājināt belumozudila iedarbību, kā rezultātā var samazināties efektivitāte. Spēcīgu CYP3A4 induktoru vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Taču, ja vienlaicīga lietošana ir nepieciešama, belumozudila deva jāpalielina līdz 200 mg divas reizes dienā. Belumozudila lietošanu 200 mg vienu reizi dienā ieteicams atsākt 1 dienas laikā pēc spēcīga CYP3A induktora pēdējās lietošanas.

Sagaidāms, ka vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru, piemēram, efavirenza, vienlaicīga lietošana belumozudilu ietekmēs mazāk nekā spēcīgu CYP3A4 induktoru. Vidēji spēcīgu CYP3A4 inducētāju lietošana vienlaicīgi ar belumozudilu var samazināt belumozudila iedarbību. Deva nav jāpielāgo.

Protonu sūkņa inhibitoru ietekme uz belumozudilu

Vairāku rabeprazola devu vienlaicīga lietošana pazemināja belumozudila C_{max} par 87% un samazināja tā AUC par 80%. Vairāku omeprazola devu vienlaicīga lietošana pazemināja belumozudila C_{max} par 68% un samazināja tā AUC par 47%. Protonu sūkņa inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar belumozudilu var pavājināt belumozudila iedarbību, kā rezultātā var samazināties efektivitāte, tādēļ belumozudila deva jāpalielina līdz 200 mg divas reizes dienā.

Citu kuņģa skābes sekrēciju mazinošo līdzekļu ietekme uz belumozudilu

Belumozudila lietošana vienlaicīgi ar citiem kuņģa skābes sekrēciju mazinošiem līdzekļiem (piemēram, H₂ antagonistu un antacīdiem), nevis protonu sūkņa inhibitoriem, var pavājināt belumozudila iedarbību. Deva nav jāpielāgo. Belumozudilu ieteicams lietot 2 stundas pirms vai 12 stundas pēc kuņģa skābes sekrēciju mazinoša līdzekļa lietošanas.

Belumozudila ietekme uz citām zālēm

Belumozudils ir OATP1B1 un BCRP inhibitors. Lietošana kopā ar belumozudilu (200 mg devu vienu reizi dienā) palielināja rosuvastatīna (OATP1B1 un BCRP substrāta) AUC un paaugstināja C_{max} attiecīgi 4,4 reizes un 3,6 reizes. Nav ieteicams belumozudilu lietot kopā ar OATP1B1 un BCRP substrātiem, kuru koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnas toksiskas reakcijas. Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, OATP1B1 un BCRP substrāta deva(-s) jāsamazina atbilstoši zāļu informācijai.

Belumozudils ir P-gp inhibitors. Lietošana kopā ar belumozudilu (200 mg devu vienu reizi dienā) palielināja dabigatrāna (P-gp substrāta) AUC un paaugstināja C_{max} attiecīgi 2,1 reizi un 2,4 reizes. Belumozudila lietošana vienlaicīgi ar P-gp substrātiem, kuru nelielas koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnu toksicitāti, nav ieteicama. Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, P-gp substrāta deva(-as) jāsamazina saskaņā ar atbilstošo zāļu informāciju.

Belumozudils ir UGT1A1 inhibitors. Belumozudila lietošana (200 mg deva vienu reizi dienā) kopā ar raltegravīru (UGT1A1 substrātu) samazināja raltegravīra glikuronīda iedarbību par 40%. Nav ieteicams belumozudilu lietot kopā ar jutīgiem UGT1A1 substrātiem, kuru nelielas koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnas toksiskas reakcijas. Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, UGT1A1 substrāta deva(s) jāsamazina atbilstoši to zāļu aprakstam.

CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4 substrāti

In vitro atrade liecina, ka belumozudils ir atgriezenisks un no laika atkarīgs CYP1A2 un CYP3A4/5 inhibitors un no laika atkarīgs CYP2C19 inhibitors.

Lietojot belumozudila ieteicamo devu 200 mg vienu reizi dienā, nevar izslēgt šo CYP enzīmu klīnisku inhibīciju. Nav ieteicams belumozudilu lietot kopā ar jutīgiem šo enzīmu substrātiem, kuru nelielas koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnas toksiskas reakcijas. Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, substrāta deva(-as) jāsamazina atbilstoši tā zāļu aprakstam.

Takrolims un sirolims

Belumozudils inhibē gan CYP3A4, gan P-gp. Belumozudila lietošana kopā ar zālēm, kas ir gan CYP3A4, gan P-gp substrāti (piemēram, sirolimu vai takrolimu), var izraisīt nozīmīgu to koncentrācijas palielināšanos. Līdz brīdim, kad ir iestājies farmakokinētiskais līdzsvars, ieteicama stingra zāļu terapeitiskā līmeņa kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar belumozudilu un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās belumozudila devas lietošanas jāizmanto ļoti efektīva kontracepcija (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, belumozudila terapijas laikā un vienu nedēļu pēc belumozudila pēdējās devas lietošanas ir jāizmanto ļoti efektīva kontracepcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Datu par belumozudila lietošanu grūtniecēm nav.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecināja par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). REZUROCK ir kontraindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). REZUROCK nav ieteicams lietot sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto ļoti efektīvu kontracepciju.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai belumozudils/metabolīti izdalās dzīvnieku vai cilvēka pienā. Risku ar krūti barotam bērnam nevar izslēgt. Bērna barošana ar krūti ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu) ārstēšanas laikā ar REZUROCK un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fertilitāte

Dati par cilvēkiem attiecībā uz iespējamo belumozudila ietekmi uz sieviešu un vīriešu fertilitāti nav pieejami.

Atkārtotu belumozudila devu toksicitātes pētījumos žurkām pierādīta vispārējas toksicitātes nelabvēlīga ietekme, kas izpaužas ar mazu ķermeņa masu un var izraisīt fertilitātes traucējumus mātītēm (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pamatojoties uz izmaiņām sēkliniekos un ietekmi uz spermatozoīdiem, kas novērota pētījumos ar dzīvniekiem, belumozudils var nelabvēlīgi ietekmēt vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

REZUROCK nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tas var izraisīt nogurumu vai reiboni (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientiem rodas līdzīgi simptomi, nav ieteicams vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija nogurums (20,2%), caureja (12,8%), slikta dūša (11,7%), galvassāpes (10,6%), vemšana (8,5%) un paaugstināts aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmenis (7,4%), paaugstināts alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis (5,3%) un paaugstināts gamma glutamiltransferāzes (GGT) līmenis (4,3%).

Biežākās 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības bija pneimonija, hipoksija un caureja (katrs 2,1% gadījumu).

Nopietna blakusparādība bija pneimonija (2,1%) un celulīts, resnās zarnas infekcija, periorbitāls celulīts, stafilokoku bakterēmija, augšējo elpceļu infekcija, hipoksija, plaušu embolija, caureja, slikta dūša, mēles displāzija, vemšana un vairāku orgānu disfunkcijas sindroms (katrs 1,1% gadījumu).

Visbiežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ tika izbeigta zāļu lietošana, bija slikta dūša (2,1%).

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana, radās 14,9% pacientu un tā bija slikta dūša (2,1%), gastroenterīts, resnās zarnas infekcija, periorbitāls celulīts, pneimonija, paaugstināts ALAT līmenis, paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs, paaugstināts GGT līmenis, paaugstināts prokalcitonīna līmenis, caureja, vemšana, nogurums, plaušu embolija, neitropēnija, artrālģija, perifēra neiropātija un bullozs dermatīts (katrs 1,1% gadījumu).

Ilgtermiņa drošuma dati, kas iegūti par 12 mēnešiem ilgākā periodā, liecināja, ka 13,8% pacientu vienu reizi dienā lietotas 200 mg devas grupā radās vismaz viena saistīta nevēlama blakusparādība. Biežāk novērotās saistītās nevēlamās blakusparādības bija caureja (4,3%), augšējo elpceļu infekcijas (2,1%), slikta dūša (2,1%) un samazināta ķermeņa masa (2,1%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā ir norādīta biežuma kategorija tām nevēlamām blakusparādībām, par kurām ziņots visos vienu reizi dienā lietotas belumozudila 200 mg devas atklātos klīniskajos pētījumos 94 pacientiem. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 9,18 mēneši (diapazons 0,46-83,75 mēneši).

To biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmas grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības	Visas smaguma pakāpes Biežuma kategorija	Visas pakāpes (%)	3.-4. pakāpe (%)
Infekcijas un infestācijas			
Augšējo elpceļu infekcija	Bieži	4 (4,3)	0
Pneimonija	Bieži	2 (2,1)	2 (2,1)
Celulīts	Bieži	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastroenterīts	Bieži	1 (1,1)	0
Resnās zarnas infekcija	Bieži	1 (1,1)	0
Nazofaringīts	Bieži	1 (1,1)	0
Periorbitāls celulīts	Bieži	1 (1,1)	0
Sinusīts	Bieži	1 (1,1)	1 (1,1)
Stafilokoku bakterēmija	Bieži	1 (1,1)	0
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Anēmija	Bieži	3 (3,2)	0
Neitropēnija	Bieži	1 (1,1)	1 (1,1)
Endokrīnās sistēmas traucējumi			
Hipotireoze	Bieži	2 (2,1)	0
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Samazināta ēstgriba	Bieži	6 (6,4)	1 (1,1)
Hiperglikēmija	Bieži	4 (4,3)	0
Hipofosfatēmija	Bieži	2 (2,1)	0

Hiperlipidēmija	Bieži	2 (2,1)	0
Nervu sistēmas traucējumi			
Galvassāpes	Ļoti bieži	10 (10,6)	0
Perifēra neiropātija	Bieži	4 (4,3)	0
Reibonis	Bieži	2 (2,1)	0
Parestēzijas	Bieži	2 (2,1)	0
Migrēna	Bieži	1 (1,1)	0
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Hipertensija	Bieži	2 (2,1)	1 (1,1)
Hipotensija	Bieži	1 (1,1)	1 (1,1)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Aizdusa	Bieži	6 (6,4)	1 (1,1)
Klepus	Bieži	2 (2,1)	0
Hipoksija	Bieži	2 (2,1)	2 (2,1)
Plaušu embolija	Bieži	2 (2,1)	1 (1,1)
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Slikta dūša	Ļoti bieži	11 (11,7)	1 (1,1)
Caureja	Ļoti bieži	12 (12,8)	2 (2,1)
Vemšana	Bieži	8 (8,5)	1 (1,1)
Aizcietējums	Bieži	5 (5,3)	1 (1,1)
Sāpes vēderā	Bieži	2 (2,1)	0
Vēdera uzpūšanās	Bieži	2 (2,1)	0
Nepatīkama sajūta vēderā	Bieži	2 (2,1)	0
Mēles displāzija	Bieži	1 (1,1)	0
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Nieze	Bieži	1 (1,1)	0
Izsitumi	Bieži	1 (1,1)	0
Bullozs dermatīts	Bieži	1 (1,1)	0
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Muguras sāpes	Bieži	3 (3,2)	0
Muskuļu spazmas	Bieži	2 (2,1)	0
Artralģija	Bieži	2 (2,1)	0
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Nogurums	Ļoti bieži	19 (20,2)	1 (1,1)
Perifēra tūska	Bieži	3 (3,2)	0
Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Bieži	2 (2,1)	0
Savārgums	Bieži	1 (1,1)	0
Lokalizēta tūska	Bieži	1 (1,1)	0
Vairāku orgānu disfunkcijas sindroms	Bieži	1 (1,1)	1 (1,1)
Pietūkums	Bieži	1 (1,1)	0
Izmeklējumi			
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Bieži	7 (7,4)	1 (1,1)
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Bieži	5 (5,3)	1 (1,1)
Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis	Bieži	4 (4,3)	1 (1,1)
Samazināta ķermeņa masa	Bieži	3 (3,2)	0
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Bieži	3 (3,2)	0

Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs	Bieži	3 (3,2)	1 (1,1)
Samazināts trombocītu skaits	Bieži	2 (2,1)	0
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži	2 (2,1)	0
Samazināts limfocītu skaits	Bieži	2 (2,1)	0
Samazināts leikocītu skaits	Bieži	2 (2,1)	1 (1,1)
Paaugstināts konjugētā bilirubīna līmenis	Bieži	1 (1,1)	0
Paaugstināts prokalcitonīna līmenis	Bieži	1 (1,1)	0

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis

ASAT, ALAT un GGT līmenis paaugstinājās belumozudila terapijas pirmajā mēnesī, bet sastopamība turpmāk samazinājās. Ieteikumus par devas pielāgošanu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās gadījumā skatīt 4.2. apakšpunktā. Informāciju par ieteicamo aknu enzīmu līmeņa kontroli skatīt 4.4. apakšpunktā.

Hematoloģiskas reakcijas

Anēmija (jebkāda smaguma pakāpe) radās 12,5% pacientu, un ≥ 3 . pakāpes anēmija radās 4,2% pacientu. Apvienotajā analizē laiks līdz pirmajai anēmijas epizodei dažādu devu grupās neatšķīrās. Vislielākā anēmijas sastopamība bija laikā no 3. līdz 6. mēnesim. Vienīgā smagas neitropēnijas epizode radās 253. dienā, t.i., aptuveni 8 mēnešus pēc belumozudila terapijas uzsākšanas. Informāciju par devas pielāgošanu nevēlamo blakusparādību gadījumā skatīt 4.2. apakšpunktā.

Nieru darbības traucējumi

Nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem ar vieglu un vidēji smagu *cGVHD*, atkarībā no tā, vai viņiem bija normāla nieru darbība, viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi, neatšķīrās. No pacientiem ar smagu *cGVHD* nevēlamās blakusparādības biežāk novēroja pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nekā pacientiem ar viegļiem nieru darbības traucējumiem un normālu nieru darbību.

Pediatriskā populācija

Pieredze par lietošanu pusaudžiem ir ierobežota. Pētījumā KD025-213 belumozudilu saņēma pavisam trīs pusaudžu vecuma pacienti (divi grupā, kurā zāles tika lietotas 200 mg vienu reizi dienā, un viens grupā, kurā zāles tika lietotas 200 mg divas reizes dienā). Pēcregistrācijas periodā un līdzcietīgas lietošanas programmā ārstēšanu ar belumozudilu saņēma 112 pusaudži, un par tiem arī tika apkopoti drošuma dati. Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša (4,6%) un galvassāpes (2,8%). Belumozudila drošuma profils (≥ 12 gadus veciem) pediatriskiem pacientiem ar *cGVHD* veida, rakstura un smaguma pakāpes ziņā bija tāds pats, kā pieaugušiem pacientiem zināmais drošuma profils.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Zināma antidota belumozudila pārdozēšanas gadījumā nav. Veseliem brīvprātīgajiem ir ievadītas vienreizējas, līdz 1000 mg lielas devas, un to panesamība bija pieņemama. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir jākontrolē, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi un nekavējoties jāveic visi nepieciešamie atbalstošie pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvi imūnsupresanti, ATKĶ kods: L04AA48

Darbības mehānisms

Belumozudils ir selektīvs Rho-saistīts, savītu spirāli saturošas proteīnkināzes-2 (ROCK2) inhibitors, kas mediē signālu pārvadi, nodrošinot imūnās sistēmas šūnu darbību un fibrotiskos procesus.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

Ja maksimālā iedarbība 2,2 reizes pārsniedz iedarbību, lietojot reģistrēto ieteicamo devu, belumozudils klīniski nozīmīgi nepagarina QT intervālu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījums KD025-213

Pētījums KD025-213 bija 2. fāzes, atklāts belumozudila daudzcentru pētījums pacientu ar *cGVHD* ārstēšanā. Ārstēt paredzētajā (ITT) pieaugušo populācijā bija 156 pacienti. Pacienti no 12 gadu vecuma bija piemēroti pētījumam, ja viņi iepriekš bija saņēmuši 2-5 izvēles sistēmisku terapiju un viņiem bija nepieciešama papildu terapija. Divas nedēļas pirms iekļaušanas pētījumā piemērotie pacienti saņēma stabilu kortikosteroīdu devu. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu 200 mg belumozudila iekšķīgi vienu reizi dienā vai 200 mg divas reizes dienā. Pacientus izslēdza no pētījuma, ja trombocītu skaits bija $<50 \times 10^9/l$; absolūtais neitrofilo leukocītu skaits bija $<1,5 \times 10^9/l$; ASAT vai ALAT līmenis bija $>3 \times \text{NAR}$; kopējā bilirubīna līmenis bija $>1,5 \times \text{NAR}$; QTc(F) >480 ms; aGFĀ <30 ml/min/1,73 m² vai FEV1 $\leq 39\%$.

Belumozudils tika pievienots standarta *cGVHD* terapijai, piemēram, kortikosteroīdiem, kalcineirīna inhibitoriem (CNI, ciklosporīnam vai takrolimam), sirolimam, ECP un/vai lokālai vai inhalējamai terapijai saskaņā ar iestādes vadlīnijām, ja pētījuma sākumā tika izmantota stabila deva/lietošanas shēma. *cGVHD* uzliesmojuma ārstēšanai bija atļauts uz laiku līdz 6 nedēļām palielināt kortikosteroīdu devu (līdz 1 mg/kg dienā prednizonam līdzvērtīgu zāļu). Palielināta kortikosteroīdu deva ilgāk par 6 nedēļām vai vairāk nekā 2 *cGVHD* uzliesmojumu epizodes pirmajos 6 mēnešos pēc belumozudila lietošanas tika uzskatītas par ārstēšanas neveiksmi, tāpat kā jaunas sistēmiskas terapijas uzsākšana *cGVHD* ārstēšanai.

Grupā, kurā lietoja 200 mg zāļu vienu reizi dienā, iekļauto pieaugušo pacientu (N=78) vecuma mediāna bija 53 gadi (no 21 līdz 77 gadiem), 63% bija vīrieši un 85% bija baltās rases pārstāvji. Lielākajai daļai (73%) pacientu bija smaga *cGVHD*, 81% pacientu bija rezistenti pret pēdējo sistēmisko terapiju, kas bija lietota pirms iekļaušanas pētījumā. Sākotnējā stāvoklī skartie orgāni bija āda (82%), locītavas/fascijas (77%), acis (73%), plaušas (35%), mute (53%), barības vads (30%), kuņģa un zarnu trakta (KZT) augšdaļa (18%), KZT apakšējā daļa (9%) un aknas (13%). 51% pacientu bija skarti četri vai vairāk orgāni. Biežāk vienlaicīgi lietotā sistēmiskā terapija, kuru pacienti pētījumā KD025-213 lietoja 1. cikla 1. dienā, bija kortikosteroīdi, CNI (takrolims vai ciklosporīns), sirolims, MMF un ECP. Iepriekš lietoto sistēmisko *cGVHD* izvēles terapiju skaita mediāna bija 3,0. Pētījuma grupā, kurā lietoja 200 mg zāļu vienu reizi dienā, bija iekļauti arī 2 pusaudžu vecuma pacienti vecumā no 12 līdz 13 gadiem.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs – kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate*; ORR) bija definēts kā pētāmo personu īpatsvars, kuras sasniedza pilnīgu atbildes reakciju (*complete response*; CR [visu izpausmju izzušana katrā orgānā vai vietā] vai daļēju atbildes reakciju (*partial response*; PR [uzlabošanās vismaz vienā orgānā vai vietā un bez slimības progresēšanas kādā citā

orgānā vai vietā]) jebkurā atbildes reakcijas novērtēšanas brīdī pēc sākotnējā stāvokļa saskaņā ar 2014. gada NIH vienošanās izstrādes projektu par klīnisko pētījumu kritērijiem *cGVHD* gadījumā. Sekundārie mērķa kritēriji bija atbildes reakcijas ilgums un laiks līdz atbildes reakcijai. Atbildes reakcijas, tai skaitā pilnīgas atbildes reakcijas tika panāktas attiecībā uz visiem iesaistītajiem orgāniem (āda, acis, mute, barības vads, KZT augšdaļa, KZT apakšdaļa, aknas, plaušas un locītavas/fascijas). ORR un galveno sekundāro mērķa kritēriju rezultāti ir norādīti 3. tabulā.

3. tabula. Labākais kopējās atbildes reakcijas rādītājs un citi efektivitātes rezultāti, ITT pieaugušo populācija

Mainīgais rādītājs	Belumozudils 200 mg vienu reizi dienā (N=78)
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (%)	73,1
ORR 95% TI (%)	61,8, 82,5
Pilnīga atbildes reakcija (%)	5,1
Daļēja atbildes reakcija (%)	67,9
ORR pēc 6 mēnešiem (%)	43,6
ORR 95% TI pēc 6 mēnešiem (%)	32,4; 55,3
#K-M atbildes reakcijas (primāras) ilgums, mediāna, nedēļas (95% TI).	23,9 (11,43; 50,43)
Laiks līdz atbildes reakcijai, mediāna, nedēļas (diapazons)	4,43 (3,7; 80,1)

Saīsinājumi: TI – ticamības intervāls; ORR – kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate*); K-M – *Kaplan-Meier*; NS – nav sasniegts; ITT – ārstēt paredzēto pacientu populācija (*intent-to-treat*).

Piezīme. Datu apkopošanas noslēguma datums: 2022. gada 2. septembris.

Piezīme. Divpusējs, precīzs ORR TI tika aprēķināts, izmantojot *Clopper-Pearson* metodi.

Piezīme. Populācija ar atbildes reakciju tika izmantota atbildes reakcijas ilguma un laika līdz atbildes reakcijai aprēķināšanai. Procentuālās daļas ir aprēķinātas, pamatojoties uz ITT populācijas skaitu.

#Atbildes reakcijas (primārās) ilgums ir definēts kā laiks no pirmās atbildes reakcijas līdz brīdim, kad labākā atbildes reakcija pasliktinās (piemēram, no CR par PR vai PR-LR), tiek sākota jauna sistēmiska terapija vai iestājas nāve.

ORR – definēts kā pētāmo personu īpatsvars, kurām sasniegta pilnīga atbildes reakcija (CR) vai daļēja atbildes reakcija (PR) jebkurā laikā, bez jaunas sistēmiskas *cGVHD* terapiju saskaņā ar 2014. gada NIH vienošanās izstrādes projektu par klīnisko pētījumu kritērijiem *cGVHD* gadījumā un pētnieku vērtējumu.

Pediātriskā populācija

Intervences klīniskajos pētījumos ar 200 mg belumozudila vienu reizi dienā tika ārstēti pavisam 3 pusaudžu vecuma pacienti, un šiem pacientiem tika novērotas atbildes reakcijas uz belumozudilu. Belumozudila drošumu un efektivitāti pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem apliecina pētījumā KD025-213 iegūtie pierādījumi.

Pētījumā KD025-213 divi pusaudžu vecuma pacienti tika ārstēti ar 200 mg belumozudila vienu reizi dienā. Viens no viņiem sasniedza PR. Pacientam ar atbildes reakciju laiks līdz atbildes reakcijai (*time to response*; TTR) bija 53 dienas, un atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*; DOR) bija 820 dienas.

Pamatojoties uz FK modeļa prognozēm, sagaidāms, ka efektivitāte un drošums pusaudžiem un pieaugušiem pacientiem būs līdzīgs.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus belumozudilam vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās hroniskas transplantāta reakcijas pret saimnieku ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Reģistrācija ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Belumozudila T_{max} mediāna pētījumos bija aptuveni 3 stundas. Pēc vienreizējaselumozudila 200 mg devas iekšķīgas lietošanas vidējā absolūtā biopieejamība (variāciju koeficients, %) bija 64% (17%).

Uztura ietekme

Veselām pētāmām personām, lietojot vienuelumozudila 200 mg devu kopā ar treknu un kalorijām bagātu maltīti (800-1000 kilokalorijas un aptuveni 50% kopējā maltītes kaloriju daudzuma no taukiem),elumozudila C_{max} bija 2,25 reizes augstāka nekā pēc lietošanas tukšā dūšā, un AUC bija līdz 2 reizēm lielāks nekā pēc lietošanas tukšā dūšā. T_{max} mediāna bija par 0,5 stundām ilgāka.

Pamatojoties uz populācijas FK modelēšanu, vidējais AUC līdzsvara koncentrācijas stāvoklī (variāciju koeficients, %) pacientiem ar *cGVHD*, kuri saņēma 200 mg vienu reizi dienā kopā ar uzturu, bija 18 800 (33%) h•ng/ml; vidējā C_{max} līdzsvara koncentrācijas stāvoklī bija 2 230 (31%) ng/ml. Lietojot vienu reizi dienā,elumozudila līdzsvara koncentrācija tika sasniegta ar uzkrāšanās koeficientu 1,2.

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas FK modelēšanu, farmakokinētika tika aprakstīta ar divu nodalījumu modeli un vidējo izkļides pusperiodu 1,57 h (78%). Belumozudila vidējais (variāciju koeficients; VK, %) šķietamais izkļides tilpums centrālajā nodalījumā bija 35,8 l (93%). *In vitro* preparātos saistīšanās ar cilvēka seruma albumīnu bija 99,9%, un saistīšanās ar cilvēka α 1-skābo glikoproteīnu bija 98,6%.

Biotransformācija

Pamatojoties uz *in vitro* novērtējumu, CYP3A4 bija dominējošā CYP izoforma, kas nodrošinaelumozudila metabolismu, bet CYP2C8, CYP2D6 un UGT1A9 to ietekmēja mazāk.

Eliminācija

Populācijas FK modelēšanas rezultāti pacientiem ar *cGVHD* liecināja, kaelumozudila vidējais (variāciju koeficients, VK, %) eliminācijas pusperiods bija 32,9 h (15%). Belumozudila vidējais (% VK) šķietamais klīrenss pacientiem (% VK) bija 12,5 l/h (38%).

Cilvēkiem veiktais masas līdzsvara pētījums liecināja, ka izdalīšanās ar fēcēm ir galvenais izvadīšanas ceļš (tā tiek izvadīti 85% devas). No fēcēs konstatētās devas 30% bijaelumozudila pamatsavienojums. Mazāk nekā 5% devas tika konstatēti urīnā.

Linearitāte/nelinearitāte

Veselām pētāmām personāmelumozudila iedarbība (C_{max} un AUC) devu diapazonā no 20 mg līdz 500 mg vienu reizi dienā bija nedaudz lielāka nekā proporcionāla devai, bet par 500 mg lielākām devām mazāk nekā proporcionāla devai. Pētāmajām personām ar *cGVHD* iedarbības palielināšanās, lietojot devas no 200 mg līdz 400 mg, bija aptuveni proporcionāla.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, klīniski nozīmīgaselumozudila farmakokinētikas atšķirības atkarībā no vecuma (20-77 gadi), rases, dzimuma vai ķermeņa masas (38,6-143 kg) netika novērotas.

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, klīniski nozīmīgas belumozudila farmakokinētikas atšķirības pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem netika novērotas. Smagi nieru darbības traucējumi nav pētīti.

Aknu darbības traucējumi

Belumozudila iedarbības izmaiņas pētāmām personām ar dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem atbilstoši *Child-Pugh* indeksa vērtībai un bez aknu *GVHD* pēc vienas belumozudila 200 mg devas lietošanas salīdzinājumā ar pētāmām personām, kurām bija normāla aknu darbība, ir norādītas 4. tabulā.

4. tabula. Dažādas pakāpes aknu darbības traucējumu ietekme uz belumozudila iedarbību

Aknu darbības traucējumu kategorija	Belumozudila iedarbības izmaiņas pētāmām personām ar aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pētāmām personām, kurām ir normāla aknu darbība			
	Kopējā (brīvās un saistītas vielas) koncentrācija		Brīvās vielas koncentrācija	
	C _{max}	AUC	C _{max}	AUC
Viegli traucējumi (<i>Child-Pugh A</i>)	paaugstināšanās 1,2 reizes	palielināšanās 1,4 reizes	samazināšanās par 14%	samazināšanās par 19%
Vidēji smagi traucējumi (<i>Child-Pugh B</i>)	pazemināšanās par 6%	palielināšanās 1,5 reizes	pazemināšanās par 12%	palielināšanās 1,4 reizes
Smagi traucējumi (<i>Child-Pugh C</i>)	paaugstināšanās 1,3 reizes	palielināšanās 4,2 reizes	paaugstināšanās s 5,4 reizes	palielināšanās 16 reizes

Pediātriskā populācija

Trīs pusaudžu vecuma pacientiem, par kuriem pieejams maz FK datu, netika novērotas FK atšķirību pazīmes.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu pētījumos toksiska ietekme tika novērota, ja belumozudila vidējā koncentrācija plazmā bija zemāka vai līdzīga kā sagaidāmā iedarbība cilvēkam, un reproduktīvās toksicitātes pētījumos toksicitāte tika novērota, ja iedarbība bija mazāka par sagaidāmo iedarbību cilvēkiem.

Pamatojoties uz drošuma farmakoloģiju un genotoksicitāti, *in vitro* un *in vivo* pētījumos netika konstatēti pierādījumi par īpašu bīstamību cilvēkam.

Atkārtotu devu toksicitāte

Atkārtotu iekšķīgi lietotu devu pētījumos žurkām un suņiem novērotās blakusparādības vienai vai abām sugām ietvēra toksicitāti kuņģa un zarnu traktā (vemšana, šķidra vēdera izeja un/vai patoloģiskas melnas masas, pastiprināta siekalošanās), aknās (paaugstināts aknu enzīmu līmenis, hipertrofija/orgāna masas palielināšanās un holestāze/iekaisums), nierēs (paaugstināts atlieku slāpekļa līmenis asinīs, tubulāras izmaiņas, pigmentācija, intracelulāras proteīnu pilītes epitēlijā), asins un limfātiskajā sistēmā (reģeneratīvā anēmija, limfocītu izsīkums liesā un aizkrūts dziedzerī) un reproduktīvajā sistēmā.

Fertilitātes traucējumi

Žurku un suņu tēviņiem toksiskā ietekme izpaudās kā mazāka sēklinieku piedēkļu un sēklinieku masa, kas saistīta ar patoloģiskām izmaiņām spermā, piemēram, multifokālu abpusēju spermatozoīdu deģenerāciju sēklinieku piedēkļos un sēkliniekos un multinukleārām spermatīdām sēkliniekos,

samazinātu spermatozoīdu kustīgumu un skaitu; atkārtotu devu pētījumos izmaiņas suņiem bija atgriezeniskas, bet žurkām tās nebija pilnīgi atgriezeniskas.

Žurku mātītēm tika novērota mazāka dzemdes masa, kas korelēja ar dzemdes/dzemdes kakla hipoplāziju un samazinātu folikulu veidošanos olnīcās, kas bija saistīta ar ķermeņa masas samazināšanās nelabvēlīgo ietekmi. Šīs izmaiņas bija atgriezeniskas.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Nelabvēlīga ietekme uz žurku mātītēm (kas tika ārstētas ar belumozudilu vai netika ārstētas, bet pārojās ar ārstētiem tēviņiem) ietvēra biežāku embrija zaudēšanu pirms un pēc implantācijas, samazinātu dzīvotspējīgu embriju skaitu un augļa anomālijas, tai skaitā anālās atveres un astes trūkumu, omfalocēli un kupolveida galvu.

Trušiem tika novērota toksiska ietekme uz mātīti un ietekme uz embrija-augļa attīstību (tai skaitā spontāns aborts, biežāki augļa zaudēšanas gadījumi pēc implantācijas, samazināts dzīvo augļu īpatsvars, samazināta augļa ķermeņa masa un skeleta/ārējas anomālijas).

Kancerogenitāte

Kancerogēna ietekme transģeniskām pelēm netika novērota.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Hīpromeloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Polivinilspirts (E1203)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (E1521)
Talks (E553b)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari un silikagela desikantu.

Iepakojuma lielums: 28 vai 30 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu Rezurock efektivitāti un drošumu pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem (no 12 gadu vecuma un ķermeņa masu vismaz 40 kg) ar cGVHD, kad citas cGVHD ārstēšanai reģistrētās zāles nodrošina ierobežotu klīnisko ieguvumu vai nav piemērotas, RAĪ jāiesniedz randomizēta, atklāta 3. fāzes daudzcentru pētījuma EFC22965 galīgie rezultāti, kas iegūti, salīdzinot belumozudila ar vislabāko pieejamo terapiju, saskaņā ar apstiprināto protokolu.	2029. gada 4. ceturksnis

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

REZUROCK 200 mg apvalkotās tabletes
belumosudilum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur belumozudila mesilātu, kas atbilst 200 mg belumozudila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rezurock 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

REZUROCK 200 mg apvalkotās tabletes
belumosudilum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur belumozudila mesilātu, kas atbilst 200 mg belumozudila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi Winthrop Industrie

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2015/001 28 tabletes

EU/1/26/2015/002 30 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Rezurock 200 mg apvalkotās tabletes *belumosudilum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rezurock un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rezurock lietošanas
3. Kā lietot Rezurock
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rezurock
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rezurock un kādam nolūkam to lieto

Rezurock satur aktīvo vielu belumozudilu, kas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par imūnsupresantiem.

Rezurock lieto, lai ārstētu pieaugušos un bērnu vecuma pacientus (no 12 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg), kuriem ir hroniska transplantāta reakcija pret saimnieku (TRPS), kad citas ārstēšanas iespējas ir devušas ierobežotu klīnisku ieguvumu, nav piemērotas vai vairs nepalīdz.

Hroniska TRPS var rasties nedēļas vai mēnešus pēc tam, kad Jums ir veikta kaulu smadzeņu vai cilmes šūnu (asinis veidojošo šūnu) transplantācija. No donora transplantētās šūnas (transplantāts) uzbrūk organismam (saimniekam), izraisot iekaisumu un bojājot daudzus orgānus, piemēram, ādu, aknas vai gremošanas sistēmu.

Rezurock aktīvā viela belumozudils darbojas, bloķējot enzīmu (olbaltumvielu), ko sauc par ROCK2 un kas ir iesaistīts imūnās sistēmas (organisma dabiskās aizsargsistēmas) darbībā. Tas samazina iekaisumu un ierobežo turpmāko kaitējumu orgāniem.

2. Kas Jums jāzina pirms Rezurock lietošanas

Nelietojiet Rezurock šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret belumozudilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi bez aknu TRPS.

Ja neesat pārliecināts, vai iepriekš minētie nosacījumi attiecas uz Jums, pirms Rezurock lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rezurock lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, jo Rezurock var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam (skatīt punktu “Grūtniecība, barošana ar krūti, fertilitāte un kontracepcija”);

- Jūs barojat vai plānojat barot bērnu ar krūti, jo Rezurock var izraisīt nopietnas blakusparādības ar mātes pienu barotam bērnam (skatīt punktu “Grūtniecība, barošana ar krūti, fertilitāte un kontracepcija”);
- Jums ir aknu darbības traucējumi. Pirms Rezurock lietošanas uzsākšanas un tās laikā Jums ir jāveic asins analīzes, kas kontrolē, cik labi darbojas Jūsu aknas;
- Jūs lietojat citas zāles (skatīt punktu “Citas zāles un Rezurock”).

Bērni

Nedodiet Rezurock bērniem līdz 12 gadu vecumam vai ar ķermeņa masu, kas ir mazāka par 40 kg, jo Rezurock šajā vecuma grupā nav pētīts.

Citas zāles un Rezurock

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Rezurock var ietekmēt citu zāļu darbības veidu, un citas zāles var ietekmēt Rezurock darbības veidu.

Īpaši pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, jo Jūsu ārstam var būt jāmaina šo zāļu vai Rezurock deva.

Rezurock efektivitāti var samazināt šādas zāles, samazinot Rezurock daudzumu asinīs:

- rifampīns (lieto tuberkulozes ārstēšanai);
- protonu sūkņa inhibitori, piemēram, omeprazols vai rabeprazols (lieto, lai samazinātu skābes veidošanos kuņģī);
- citi kuņģa skābes izdalīšanos mazinoši līdzekļi (lieto kuņģa skābes sintēzes samazināšanai).

Rezurock var paaugstināt šo zāļu blakusparādību risku, palielinot šo zāļu daudzumu asinīs:

- statīni, piemēram, rosuvastatīns (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai);
- dabigatrans (lieto, lai novērstu asins recekļu veidošanos organismā);
- raltegravīrs (HIV infekcijas ārstēšanai);
- sirolīms vai takrolīms (lieto transplantāta reakcijas pret saimnieku profilaksei).

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Rezurock lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Rezurock lietošanas laikā Jūs nekādā gadījumā nedrīkstat sākt jaunu zāļu lietošanu, ja vispirms neesat konsultējies ar ārstu. Tas attiecas uz recepšu zālēm, bezrecepšu zālēm, augu izcelsmes zālēm, kā arī alternatīvās medicīnas līdzekļiem.

Izveidojiet visu Jūsu lietoto zāļu sarakstu un, saņemot jaunas zāles, parādiet to savam ārstam un farmaceitam.

Rezurock kopā ar uzturu

Rezurock jālieto kopā ar uzturu. Skatīt 3. punktu.

Grūtniecība, barošana ar krūti, fertilitāte un kontracepcija

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai barojat bērnu ar krūti. Ja Jūs plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

Nelietojiet Rezurock grūtniecības laikā, jo Rezurock var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs, vai Jums nav iestājusies grūtniecība. Ja Jums Rezurock lietošanas laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Kontracepcija

Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, ārsts pirms ārstēšanas ar Rezurock uzsākšanas pārbaudīs, vai Jums nav iestājusies grūtniecība, jo Rezurock var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam. Jums jāizmanto uzticama un ļoti efektīva kontracepcijas (pretapaugļošanās) metode Rezurock lietošanas laikā un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas.

Ja esat vīrietis un Jums ir partnere, kurai var iestāties grūtniecība, Jūsu partnerei jāizvairās no grūtniecības, kamēr Jūs lietojat Rezurock. Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode Rezurock lietošanas laikā un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas.

Pārrunājiet ar savu ārstu par Jums piemērotām kontracepcijas metodēm Rezurock terapijas laikā.

Barošana ar krūti

Ārstēšanās laikā ar Rezurock un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas nebarojiet bērnu ar krūti. Rezurock var kaitēt ar mātes pienu barotam bērnam.

Fertilitāte

Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, Rezurock var izraisīt īslaicīgu neauglību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja pēc Rezurock lietošanas jūtat nogurumu vai reiboni, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

Rezurock satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Rezurock

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem (12 gadus veciem un vecākiem un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg) ir viena tablete (kas satur 200 mg belumozudila) vienu reizi dienā iekšķīgi (perorāli) vienā un tajā pašā laikā katru dienu.

Norijiet tableti veselā veidā maltītes laikā, uzdzerot glāzi ūdens.

Ja Jūs lietojat arī noteiktas citas zāles, kas var ietekmēt belumozudila iedarbību, ārsts Jums var palielināt Rezurock devu.

Atkarībā no tā, kā Jūs panesat Rezurock, ārsts var likt Jums uz laiku vai pilnīgi pārtraukt tā lietošanu.

Ārstēšanas ilgums

Jums šo zāļu lietošana jāturpina, līdz ārsts liks to pārtraukt.

Ja esat lietojis Rezurock vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Rezurock, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Rezurock

Ja esat izlaidis Rezurock devu, Jums tā jālieto, tiklīdz par to atceraties tajā pašā dienā, tikai tad, ja:

- Jūs lietojat Rezurock vienu reizi dienā un ir pagājušas mazāk nekā 12 stundas kopš laika, kad Jums bija jālieto deva;

- Jūs lietojat Rezurock divas reizes dienā un ir pagājušas mazāk nekā 6 stundas kopš laika, kad Jums bija jālieto deva.

Pēc izlaistās devas lietošanas nākamo Rezurock devu lietojiet ierastajā laikā.

Ja esat izlaidis Rezurock devu, Jūs to nedrīkstat lietot, ja:

- Jūs lietojat Rezurock vienu reizi dienā un ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas kopš laika, kad Jums bija jālieto deva;
- Jūs lietojat Rezurock divas reizes dienā un ir pagājušas vairāk nekā 6 stundas kopš laika, kad Jums bija jālieto deva.

Šādos gadījumos izlaidiet aizmirsto devu un nākamo Rezurock devu lietojiet ierastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums pēc Rezurock lietošanas ir vemšana

Ja Jums pēc Rezurock devas lietošanas ir vemšana, nelietojiet vēl vienu Rezurock devu. Lietojiet nākamo Rezurock devu ierastajā laikā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums rodas kāda no šīm biežajām nopietnajām blakusparādībām (var rasties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- klepus, sāpes krūtīs, elpas trūkums, drudzis. Tie var būt pneimonijas simptomi;
- sajūta, ka nespējat pilnvērtīgi elpot vai domāt. Tie var būt hipoksijas (zema skābekļa līmeņa) simptomi;
- dziļo ādas audu iekaisums. Tas var būt celulīta simptoms;
- sāpes vēderā, caureja, drudzis. Tie var būt resnās zarnas infekcijas simptomi;
- plakstiņu un ap tiem esošās ādas iekaisums. Tie var būt periorbitāla celulīta simptomi;
- drudzis, drebuļi un zems asinsspiediens. Tie var būt stafilokoku izraisītas bakterēmijas (asins infekcijas) simptomi;
- saaukstēšanās, deguna un rīkles (augšējo elpceļu) infekcija;
- aizdusa un sāpes krūškurvī. Tie var būt plaušu embolijas (tromba plaušu asinsvadā) simptomi;
- caureja;
- slikta dūša (nelabums);
- nedzīstošas čūlas uz mēles var liecināt par patoloģisku šūnu klātbūtni (tās var kļūt ļaundabīgas). Tie var būt mēles displāzijas simptomi;
- vemšana;
- stipri izteikta vājuma sajūta, vemšana, drudzis, drebuļi, apjukums, paātrināta sirdsdarbība. Šīs pazīmes var liecināt, ka divas vai vairākas orgānu sistēmas nespēj nodrošināt organisma vajadzības (vairāku orgānu disfunkcijas sindroms).

Citas blakusparādības

Citas iespējamās blakusparādības ir norādītas turpmāk. Ja šīs blakusparādības kļūst smagas, informējiet ārstu.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- ļoti izteikts nogurums.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija);

- nepietiekama vairogdziedzera aktivitāte (hipotireoze);
- samazināta ēstgriba;
- augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija);
- zems fosfāta līmenis asinīs (hipofosfatēmija);
- augsts taukvielu līmenis asinīs (hiperlipidēmija);
- nervu bojājums rokās un kājās (perifēriskā neiropātija);
- reibonis;
- nejutības, tirpuma un durstīšanas sajūtas (parestēzija);
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- pēkšņs elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana (aizdusa);
- klepus;
- aizcietējums;
- sāpes vēderā;
- vēdera apjoma palielināšanās;
- nepatīkama sajūta vēderā;
- muguras sāpes;
- muskuļu spazmas;
- locītavu sāpes (artralģija);
- pietūkums, īpaši potīšu un pēdu pietūkums (perifēriska tūska);
- drudzis;
- patoloģiski rezultāti aknu darbības analīzēs;
- novājšana;
- paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis – tas ir enzīms (olbaltumviela), kas izdalās asinīs muskuļu bojājuma gadījumā;
- samazināts trombocītu skaits asinīs – tie ir formelementi, kas nodrošina asinsreci;
- paaugstināts kreatinīna līmenis - pazīme, kas liecina par nieru darbības traucējumu pastiprināšanos;
- samazināts noteikta veida balto asins šūnu – limfocītu – skaits asinīs;
- samazināts balto asins šūnu skaits;
- sāpes vēderā, caureja, drudzis. Tie var būt gastroenterīta simptomi;
- deguna un rīkles iekaisums;
- deguna blakusdobumu infekcija;
- galvassāpes (migrēna);
- zems asinsspiediens;
- nieze;
- izsitumi;
- ādas iekaisums ar lieliem pūšļiem (bullozs dermatīts);
- vispārēja slikta pašsajūta (savārgums);
- lokāls pietūkums;
- ādas un acu dzeltena nokrāsa (paaugstināts saistītā bilirubīna līmenis);
- paaugstināts procalcitonīna līmenis – tā ir olbaltumviela asinīs, kas ir infekcijas marķieris.

Ja Jums ir noteiktas blakusparādības, ārsts var izmainīt Jūsu lietoto Rezurock devu vai arī pārtraukt ārstēšanu ar Rezurock uz laiku vai pilnīgi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rezurock

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rezurock satur

Aktīvā viela ir belumozudils (mesilāta formā). Katra tablete satur 200 mg belumozudila.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, hipromeloze, kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds.

Tabletes apvalks: polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), makrogols (E1521), talks (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Rezurock ārējais izskats un iepakojums

Rezurock apvalkotās tabletes ir gaiši dzeltenas līdz dzeltenas, ovālas formas tabletes ar apzīmējumu “KDM” vienā pusē un “200” otrā pusē.

Rezurock ir pieejams plastmasas pudelē ar bērniem neatveramu aizdari, iepakojumā pa 28 vai 30 apvalkotām tabletēm. Pudelē ir desikanta paciņa.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR ZĀĻU REĢISTRĀCIJU AR NOSACĪJUMIEM

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju ar nosacījumiem**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju ar nosacījumiem, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.