

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

REZUROCK 200 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha belumosudil mesylate ekwivalenti għal 200 mg belumosudil.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pillola minn safra ċara sa safra, f'għamla ovali, b'"KDM" fuq naħa waħda u "200" fuq in-naħa l-oħra, b'qies ta' 7.4 x 14.8 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

REZUROCK huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi (ta' 12-il sena u aktar b'piż tal-ġisem ta' mill-anqas 40 kg) b'mard kroniku ta' trapjant kontra reċipjent (cGVHD, *chronic graft-versus-host disease*) meta għażliet oħra ta' trattament jipprovdu benefiċċju kliniku limitat, ma jkunux xierqa jew jkunu ntużaw kollha.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-trattament għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tobbja b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' cGVHD.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 200 mg mogħtija mill-ħalq darba kuljum ma' ikla.

It-trattament huwa rakkomandat sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Għandhom isiru testijiet tal-għadd komplut taċ-ċelluli tad-demem u tal-funzjoni tal-fwied qabel tinbeda t-terapija (ara sezzjoni 4.4). Il-bidu ta' belumosudil f'pazjenti bi plejtlets $< 50 \times 10^9/L$ jew għadd assolut tan-newtrofili $< 1.5 \times 10^9/L$ għandu jiġi bbażat fuq monitoraġġ mill-qrib tal-valuri tal-laboratorju u stima klinika.

Modifikazzjonijiet fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi

Għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied tal-anqas kull xahar matul it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati f'każ ta' reazzjonijiet avversi huma provduti f'Tabella 1.

Tabella 1: Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati f'każ ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa	Severità*	Modifikazzjoni fid-doża
Tossicità tal-fwied	Grad 3 ALT jew AST (> 5 sa $20 \times$ ULN) jew Grad 2 bilirubin (> 1.5 sa $3 \times$ ULN)	Waqqaf it-ttrattament sakemm ikun hemm irkupru għal \leq Grad 1, imbagħad kompli d-doża rakkomandata ta' belumosudil u mmonitorja t-testijiet tal-laboratorju għal tossicità.
	Grad 4 ALT jew AST ($> 20 \times$ ULN) jew Grad ≥ 3 bilirubin ($> 3 \times$ ULN)	Waqqaf it-ttrattament b'mod permanenti.
Reazzjonijiet avversi oħra (ara sezzjoni 4.8)	Grad 3	Waqqaf it-ttrattament sakemm ikun hemm irkupru għal \leq Grad 1, imbagħad kompli d-doża rakkomandata ta' belumosudil u mmonitorja għal tossicità.
	Grad 4	Waqqaf it-ttrattament b'mod permanenti.

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; ULN, *upper limit of normal* = limitu ta' fuq tan-normal

*Grad 1 huwa hafif, Grad 2 huwa moderat, Grad 3 huwa sever, Grad 4 huwa ta' periklu għall-ħajja. Il-gradji ta' tossicità huma skont il-Kriterji għal Terminoloġija Komuni għal Reazzjonijiet Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer Verżjoni 4.03 (NCI-CTCAE v4.03, *National Cancer Institute Komuni Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03*)

Modifikazzjonijiet fid-doża minħabba interazzjonijiet bejn medicina u oħra

Stimulaturi qawwija ta' CYP3A4 u inibituri tal-pompa tal-proton inaqqsu l-esponiment għal belumosudil (ara sezzjoni 4.5).

Stimulaturi qawwjin ta' CYP3A

Id-doża rakkomandata hija ta' 200 mg darba kuljum ma' ikla meta mogħtija flimkien ma' stimulaturi qawwjin ta' CYP3A.

Inibituri tal-pompa protonika

Id-doża rakkomandata hija ta' 200 mg darba kuljum ma' ikla meta mogħtija flimkien ma' inibituri tal-pompa protonika.

Doża li ddum ma tittiehed jew tinqabeż

F'każ li doża ddum ma tittiehed jew tinqabeż:

Għandha tittiehed doża kemm jista' jkun malajr fl-istess jum jekk:

- doża ta' 200 mg tkun ilha li nqabżet anqas minn jew sa 12-il siegħa għal dożaġġ ta' darba kuljum JEW
- doża ta' 200 mg tkun ilha li nqabżet anqas minn jew sa 6 sigħat għal dożaġġ ta' darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.5)

Għad-doża li jkun imiss, għandha titkompla l-iskeda tas-soltu.

M'għandhiex tittiehed doża jekk:

- id-doża tkun ilha li nqabżet aktar minn 12-il siegħa għal dożaġġ ta' darba kuljum JEW
- id-doża tkun ilha li nqabżet aktar minn 6 sigħat għal dożaġġ ta' darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.5)

Għad-doża li jkun imiss, għandha titkompla l-iskeda tas-soltu.

Jekk pazjent jirremetti wara li jkun ha doża, id-doża li jkun imiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu.

F'każ ta' doża maqbuża, il-pazjent għandu jingħata istruzzjonijiet biex ma jihux doži żejda biex ipattu għad-doži maqbuża.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

L-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) mingħajr GVHD tal-fwied huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-użu f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) mingħajr GVHD tal-fwied mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 5.2).

Ma huwa irrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża meta belumosudil jingħata lil pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh A) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa irrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ≥ 30 mL/min).

Ma hija disponibbli l-ebda *data* għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina < 30 mL/min) jew għal pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq id-dijaliżi (ara sezzjoni 5.2). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni fir-rigward ta' sigurtà u effikaċja matul it-trattament b'belumosudil.

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

Ma huma irrakkomandati l-ebda aġġustamenti addizzjonali fid-doża ta' pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' REZUROCK f'pazjenti pedjatriċi li għandhom anqas minn 12-il sena u li għandhom piż tal-ġisem anqas minn 40 kg ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pilloli miksija b'rita għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma f'madwar l-istess hin kuljum ma' ikla (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) mingħajr GVHD fil-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Sensittività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva(i) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

F'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandu jiġi vverifikat jekk humiex tqal qabel jinbeda trattament b'belumosudil u għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna matul it-trattament b'belumosudil u għal tal-anqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' belumosudil.

F'każ li sseħħ tqala matul it-trattament b'belumosudil, għandha ssir evalwazzjoni tar-riskju/benefiċċju fuq bażi individwali b'għoti ta' pariri b'attenzjoni dwar ir-riskji possibbli għall-fetu (ara sezzjoni 4.6). Il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar il-periklu possibbli għall-fetu.

Pazjenti rġiel bi shab nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Waqt it-tehid ta' belumosudil, pazjenti rġiel bi shab nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandu jingħatalhom parir biex is-shab nisa tagħhom jevitaw li jinqabdu tqal u dwar ir-riskji possibbli għall-fetu.

Pazjenti rġiel bi shab nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna matul it-trattament b'belumosudil u għal ġimgħa wara l-aħħar doża ta' belumosudil (ara sezzjoni 4.6).

Treddiġh

It-treddiġh għandu jitwaqqaf matul it-trattament u għal tal-anqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' belumosudil (ara sezzjoni 4.6).

Fertilità

Abbażi ta' sejbiet fit-testikoli u effetti fuq l-isperma osservati fi studji fl-animali minn firien u klieb, belumosudil jista' jindebolixxi l-fertilità fl-irġiel (ara sezzjoni 4.6).

Tossicità fil-fwied

Židiet f'testijiet tal-funzjoni tal-fwied ġew osservati fi studji kliniċi b'belumosudil u b'mod ġenerali seħħew kmieni waqt it-trattament bl-inċidenza tonqos 'il quddiem (ara sezzjoni 4.8). Għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied qabel il-bidu tat-trattament u għandhom jiġu mmonitorjati għal tal-anqas kull xahar matul it-trattament, u d-doża għandha tiġi aġġustata għal tossiċitajiet ta' $\text{Grad} \geq 2$ (ara sezzjoni 4.2).

Sustrati ta' CYP3A4 u P-gp

Belumosudil huwa inibitur kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp. L-għoti ta' belumosudil flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sustrati kemm ta' CYP3A4 u kemm ta' P-gp (eż. tacrolimus, sirolimus) jista' jwassal għal zieda fil-konċentrazzjonijiet tagħhom (ara sezzjoni 4.5). B'riżultat ta' dan, jistgħu jkunu jinhtieġu aġġustameanti fid-doża skont l-informazzjoni rispettiva ta' kif jiġu ordnati. Huwa rrakkomandat monitoraġġ terapewtiku mill-qrib tal-mediċina sakemm jinkiseb l-istat fiss.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri huwa essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoniL-effett ta' stimulatori ta' CYP3A fuq belumosudil

L-għoti flimkien ta' ħafna doži ta' rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A4) naqqas is- C_{max} ta' belumosudil b'59% u l-AUC bi 72%. L-għoti flimkien ta' stimulatori qawwija ta' CYP3A4 (eż.

carbamazepine, phenytoin, rifampin [rifampicin], St. John's wort [Hypericum perforatum]) ma' belumosudil jista' jnaqqas l-esponiment għal belumosudil, li jista' jnaqqas l-effikaċja. L-għoti flimkien ma' stimulatori qawwija ta' CYP3A4 mhuwiex irrakkomandat. Madankollu, jekk ikun meħtieġ l-għoti flimkien, id-doża ta' belumosudil għandha tiżdied għal 200 mg darbtejn kuljum. Huwa rrakkomandat li tkompli l-għoti ta' belumosudil 200 mg b'doża darba kuljum fi żmien jum 1 wara l-aħħar għoti tal-induttur qawwi ta' CYP3A.

L-għoti flimkien ma' stimulatori moderati ta' CYP3A4 eż. efavirenz huwa mistenni li jkollu effett imnaqqas fuq belumosudil meta mqabbel ma' stimulatori qawwija ta' CYP3A4. L-għoti flimkien ta' stimulatori moderati ta' CYP3A4 ma' belumosudil jista' jnaqqas l-esponiment għal belumosudil. Ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustment fid-doża.

L-effett ta' inibituri tal-pompa tal-proton fuq belumosudil

L-għoti flimkien ta' hafna doži ta' rabeprazole naqqas is- C_{max} ta' belumosudil b'87% u l-AUC bi 80%. L-għoti flimkien ta' hafna doži ta' omeprazole naqqas is- C_{max} ta' belumosudil bi 68% u l-AUC b'47%. L-għoti flimkien ta' inibituri tal-pompa tal-proton ma' belumosudil jista' jnaqqas l-esponiment għal belumosudil, li jista' jnaqqas l-effikaċja. Għalhekk, id-doża ta' belumosudil għandha tiżdied għal 200 mg darbtejn kuljum.

L-effett ta' sustanzi oħra li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku fuq belumosudil

L-għoti flimkien ta' belumosudil ma' sustanzi li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku (eż. antagonist ta' H₂ u antaċidi) differenti minn inibituri tal-pompa tal-proton jistgħu jnaqqsu l-esponiment għal belumosudil. Ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża. Huwa rrakkomandat li tiegħu belumosudil sagħtejn qabel jew 12-il siegħa wara s-sustanza li tnaqqas l-aċidu fl-istonku.

L-effett ta' belumosudil fuq prodotti mediċinali oħra

Belumosudil huwa inibitur ta' OATP1B1 u BCRP. L-għoti flimkien ma' belumosudil (200 mg darba kuljum) žied l-AUC u s- C_{max} ta' rosuvastatin (sustrat ta' OATP1B1 u BCRP) b'4.4 drabi aktar u 3.6 drabi aktar, rispettivament. L-għoti flimkien ta' belumosudil ma' sustrati ta' OATP1B1 u BCRP, li għalihom bidliet fil-konċentrazzjoni jistgħu jwasslu għal tossiċitajiet serji, mhuwiex irrakkomandat. Jekk l-għoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, id-doża(i) tas-sustrat ta' OATP1B1 u BCRP għandha(hom) titnaqqas(jitnaqqsu) skont l-informazzjoni tal-prodott rispettiv.

Belumosudil huwa inibitur ta' P-gp. L-għoti flimkien ma' belumosudil (200 mg darba kuljum) žied l-AUC u s- C_{max} ta' dabigatran (sustrat ta' P-gp) b'2.1 drabi u 2.4 drabi aktar, rispettivament. L-għoti flimkien ta' belumosudil ma' sustrati ta' P-gp, li għalihom bidliet žgħar fil-konċentrazzjoni jistgħu jwasslu għal tossiċitajiet serji, mhuwiex irrakkomandat. Jekk l-għoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, id-doża(i) tas-sustrat ta' P-gp għandha(hom) titnaqqas(jitnaqqsu) skont l-informazzjoni tal-prodott rispettiv.

Belumosudil huwa inibitur ta' UGT1A1. L-għoti ta' belumosudil (200 mg darba kuljum) ma' raltegravir (sustrat ta' UGT1A1) naqqas l-esponiment għall-glucuronide ta' raltegravir b'40%. L-għoti flimkien ta' belumosudil ma' sustrati sensitivi ta' UGT1A1, li għalihom bidliet žgħar fil-konċentrazzjoni jistgħu jwasslu għal tossiċitajiet serji, mhuwiex irrakkomandat. Jekk l-għoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, id-doża(i) tas-sustrat ta' UGT1A1 għandha(hom) titnaqqas(jitnaqqsu) skont l-informazzjoni tal-prodott rispettiv.

Sustrati ta' CYP1A2, CYP2C19 u CYP3A4

Sejbiet *in vitro* wrew li belumosudil huwa inibitur reversibbli u dipendenti mill-hin ta' CYP1A2 u CYP3A4/5 u inibitur dipendenti mill-hin ta' CYP2C19.

Inibizzjoni klinika ta' dawn l-enzimi ta' CYP fil-preżenza ta' belumosudil ma tistax tiġi eskluża bid-doża rrakkomandata ta' 200 mg darba kuljum. L-għoti flimkien ta' belumosudil ma' sustrati sensitivi għal dawn l-enzimi, li għalihom bidliet žgħar fil-konċentrazzjoni jistgħu jwasslu għal tossiċitajiet serji,

mhuwiex irrakkomandat. Jekk l-għoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, id-doża(i) tas-sustrat ta' UGT1A1 għandha(hom) titnaqqas(jitnaqqsu) skont l-informazzjoni tal-prodott rispettiv.

Tacrolimus u sirolimus

Belumosudil huwa inibitur kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp. L-għoti flimkien ta' belumosudil ma' prodotti mediċinali li huma sustrati kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp (eż. tacrolimus, sirolimus) jista' jwassal għal żieda sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet tagħhom. Huwa rrakkomandat monitoraġġ terapewtiku mill-qrib tal-mediċina sakemm jinkiseb l-istat fiss (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna matul it-trattament b'belumosudil u għal tal-anqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' belumosudil (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

Pazjenti rġiel bi shab nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna matul it-trattament b'belumosudil u għal ġimgħa wara l-aħħar doża ta' belumosudil (ara sezzjoni 4.4).

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' belumosudil f'nisa tqal.

Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). REZUROCK huwa kontraindikant waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). REZUROCK mhuwiex irrakkomandat f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna.

Treddigh

Mhux magħruf jekk belumosudil/il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tal-annimali jew tal-bniedem. Ir-riskju lit-trabi li qed jitreddgħu mhux eskluż. It-treddigh huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3) matul it-trattament b'REZUROCK u għal tal-anqas ġimgħa wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.4).

Fertilità

Ma hija disponibbli l-ebda *data* fil-bniedem biex tiddetermina effetti possibbli ta' belumosudil fuq il-fertilità fin-nisa u fl-irġiel.

Studji dwar tossiċità minn doži ripetuti b'belumosudil fil-firien urew effetti avversi ta' tossiċità generali li tidher bħala piż baxx tal-ġisem li jista' jwassal għal indeboliment tal-fertilità fin-nisa (ara sezzjoni 5.3).

Abbaži ta' sejbiet fit-testikoli u effetti fuq l-isperma osservati fi studji fl-annimali, belumosudil jista' jindebolixxi l-fertilità fl-irġiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

REZUROCK fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Huwa jista' jikkawża għeja jew sturdament (ara sezzjoni 4.8). Jekk il-pazjenti jkollhom sintomi b'rabta ma' dan, mhuwiex rakkomandat li jsuqu jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu gheja (20.2%), dijarrea (12.8%), nawsja (11.7%), ugiġh ta' ras (10.6%), rimettar (8.5%), u zieda fl-aspartate aminotransferase (AST) (7.4%), zieda fl-alanine aminotransferase (ALT) (5.3%), u zieda fil-gamma-glutamyltransferase (GGT) (4.3%).

L-aktar reazzjoni avversa komuni ta' Grad 3 jew 4 kienet pulmonite, ipoksja u dijarea (2.1% kull waħda).

Reazzjonijiet avversi serji kienu pulmonite (2.1%) u ċellulite, infezzjoni fil-musrana l-kbira, ċellulite mad-dawra tal-ġhajj, batterimja bl-istaphylococci, infezzjoni n-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs, ipoksja, emboliżmu fil-pulmun, dijarea, nawsja, displasja fl-ilsien, rimettar, u sindrom ta' funzjoni hażina ta' hafna organi (1.1% kull waħda).

L-aktar reazzjoni avversa komuni li wasslet għat-twaqqif tat-trattament kienet nawsja (2.1%).

Reazzjonijiet avversi li wasslu għal interruzzjoni fid-doża seħhew f' 14.9% tal-pazjenti u kienu nawsja (2.1%) u gastroenterite, infezzjoni fil-musrana l-kbira, ċellulite mad-dawra tal-ġhajj, pulmonite, zieda fl-ALT, zieda fil-creatine phosphokinase fid-demm, zieda fil-GGT, zieda fil-procalcitonin, dijarea, rimettar, gheja, emboliżmu fil-pulmoni, newtropenija, artralġja, newropatija periferali, u dermatite bulluża (1.1% kull waħda).

Data dwar sigurtà fit-tul lil hinn minn 12-il xahar uriet li 13.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' 200 mg darba kuljum kellhom tal-anqas reazzjoni avversa waħda relatata. L-aktar reazzjonijiet avversi relatati osservati b'mod frekwenti kienu dijarea (4.3%), infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs (2.1%), nawsja (2.1%) u tnaqqis fil-piż (2.1%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Tabella 2 tippreżenta l-kategorija ta' frekwenza għal reazzjonijiet avversi rrapportati fil-provi kliniċi kollha fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża b'belumosudil 200 mg darba kuljum f'94 pazjent. It-tul ta' żmien medjan tat-trattament kien 9.18 xhur (firxa 0.46 sa 83.75 xhur).

Il-frekwenza tagħhom hija ddefinita bl-użu tal-konvenzjonijiet li ġejjin: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari hafna ($< 1/10000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull klassi tas-sistemi u tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi	Il-Gradi kollha ta' severità kategorija ta' frekwenza	Il-gradi kollha (%)	Gradi 3-4 (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs	Komuni	4 (4.3)	0
Pulmonite	Komuni	2 (2.1)	2 (2.1)
Ċellulite	Komuni	2 (2.1)	1 (1.1)
Gastroenterite	Komuni	1 (1.1)	0
Infezzjoni fil-musrana l-kbira	Komuni	1 (1.1)	0
Nażofaringite	Komuni	1 (1.1)	0

Ċellulite mad-dawra tal-ġhajj	Komuni	1 (1.1)	0
Sinusite	Komuni	1 (1.1)	1 (1.1)
Batterimja bl-istaphylococci	Komuni	1 (1.1)	0
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Anemija	Komuni	3 (3.2)	0
Newtopenija	Komuni	1 (1.1)	1 (1.1)
Disturbi fis-sistema endokrinarja			
Ipotirojdiżmu	Komuni	2 (2.1)	0
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			
Tnaqqis fl-aptit	Komuni	6 (6.4)	1 (1.1)
Iperglicenija	Komuni	4 (4.3)	0
Ipofosfatemija	Komuni	2 (2.1)	0
Iperlipidemija	Komuni	2 (2.1)	0
Disturbi fis-sistema nervuża			
Uġiġ ta' ras	Komuni hafna	10 (10.6)	0
Newropatija periferali	Komuni	4 (4.3)	0
Sturdament	Komuni	2 (2.1)	0
Paresteżija	Komuni	2 (2.1)	0
Emigranja	Komuni	1 (1.1)	0
Disturbi vaskulari			
Pressjoni għolja	Komuni	2 (2.1)	1 (1.1)
Pressjoni baxxa	Komuni	1 (1.1)	1 (1.1)
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			
Qtuġ ta' nifs	Komuni	6 (6.4)	1 (1.1)
Sogħla	Komuni	2 (2.1)	0
Ipoksja	Komuni	2 (2.1)	2 (2.1)
Embolizmu fil-pulmuni	Komuni	2 (2.1)	1 (1.1)
Disturbi gastrointestinali			
Nawsja	Komuni hafna	11 (11.7)	1 (1.1)
Dijarea	Komuni hafna	12 (12.8)	2 (2.1)
Rimettar	Komuni	8 (8.5)	1 (1.1)
Stitikezza	Komuni	5 (5.3)	1 (1.1)
Uġiġ fl-addome	Komuni	2 (2.1)	0
Nefha fl-addome	Komuni	2 (2.1)	0
Skumdità fl-addome	Komuni	2 (2.1)	0
Displasja fl-ilsien	Komuni	1 (1.1)	0
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
Hakk	Komuni	1 (1.1)	0
Raxx	Komuni	1 (1.1)	0
Dermatite bulluża	Komuni	1 (1.1)	0
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi			
Uġiġ fid-dahar	Komuni	3 (3.2)	0
Spažmi fil-muskoli	Komuni	2 (2.1)	0
Artralġja	Komuni	2 (2.1)	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
Gheja	Komuni hafna	19 (20.2)	1 (1.1)

Edima periferali	Komuni	3 (3.2)	0
Deni	Komuni	2 (2.1)	0
Telqa ġenerali	Komuni	1 (1.1)	0
Edima lokalizzata	Komuni	1 (1.1)	0
Sindromu ta' funzjoni ħażina ta' ħafna organi	Komuni	1 (1.1)	1 (1.1)
Nefha	Komuni	1 (1.1)	0
Investigazzjonijiet			
Żieda fl-aspartate aminotransferase	Komuni	7 (7.4)	1 (1.1)
Żieda fl-alanine aminotransferase	Komuni	5 (5.3)	1 (1.1)
Żieda fil-gamma-glutamyltransferase	Komuni	4 (4.3)	1 (1.1)
Tnaqqis fil-piż	Komuni	3 (3.2)	0
Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Komuni	3 (3.2)	0
Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm	Komuni	3 (3.2)	1 (1.1)
Tnaqqis fl-ġhadd tal-plejtlets	Komuni	2 (2.1)	0
Żieda fil-kreatinina fid-demm	Komuni	2 (2.1)	0
Tnaqqis fl-ġhadd tal-limfoċiti	Komuni	2 (2.1)	0
Tnaqqis fl-ġhadd taċ-ċelluli bojod tad-demm	Komuni	2 (2.1)	1 (1.1)
Żieda fil-bilirubin ikkonjugat	Komuni	1 (1.1)	0
Żieda fil-procalcitonin	Komuni	1 (1.1)	0

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Żieda fl-enzimi tal-fwied

L-AST, l-ALT u l-GGT żdiedu fl-ewwel xahar ta' trattament b'belumosudil bl-inċidenza tonqos minn hemm 'il quddiem. Għall-modifikazzjonijiet rakkomandati fid-doża, wara żidiet fl-enzimi tal-fwied, ara sezzjoni 4.2. Għall-monitoraġġ irrakkomandat tal-enzimi tal-fwied, ara sezzjoni 4.4.

Reazzjonijiet ematoloġiċi

Anemija (kull grad ta' severità) seħhet fi 12.5% tal-pazjenti u anemija ta' grad ≥ 3 seħhet f'4.2% tal-pazjenti. Ma kien hemm l-ebda differenzi konsistenti fiż-żmien għall-ewwel okkorrenza ta' anemija fil-gruppi tad-doži kollha fil-ġabra ta' analiżi. L-ogħla inċidenza ta' anemija kienet bejn 3 u < 6 xhur. L-avveniment wieħed ta' newtopenija severa seħh f'jum 253, jiġifieri, madwar 8 xhur wara l-bidu tat-trattament b'belumosudil. Ara l-modifikazzjonijiet f'każ ta' reazzjonijiet avversi, sezzjoni 4.2.

Indeboliment tal-kliewi

Ma kien hemm l-ebda differenzi fil-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi għal pazjenti b'cGVHD minn ħafifa sa moderata meta ġew evalwati abbażi ta' funzjoni normali tal-kliewi u indeboliment ħafif u moderat tal-kliewi. Għal pazjenti b'cGVHD severa, ġiet osservata frekwenza ogħla ta' reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi meta mqabbel ma' indeboliment ħafif u funzjoni normali tal-kliewi.

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm esperjenza limitata fl-adolexxenti. Total ta' tliet pazjenti adolexxenti (2 fil-grupp ta' 200 mg darba kuljum u 1 fil-grupp ta' 200 mg darbtejn kuljum) irċievew belumosudil fl-istudju KD025-213. Fl-isfond ta' użu wara t-tqegħid fis-suq u ta' mogħdrija 112-il adolexxent irċievew trattament b'belumosudil u rrapportaw informazzjoni ta' sigurtà. L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti kienu nawsja (4.6%) u uġiġħ ta' ras (2.8%). Il-profil ta' sigurtà ta' belumosudil f'pazjenti pedjatriċi (b'età ≥ 12 -il sena) b'cGVHD kien konsistenti fit-tip, in-natura, u s-severità mal-profil ta' sigurtà magħruf f'pazjenti adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda antidotu magħruf għal doži eċċessivi b'belumosudil. Doži waħdiet sa 1 000 mg ingħataw b'tollerabilità aċċettabbli f'voluntiera f'saħħithom. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandhom jittieħdu l-miżuri kollha ta' sostenn immedjatament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, immunosoppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA48

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Belumosudil huwa inibitur selettiv tal-proteina kinase-2 li fiha spiralizzazzjoni doppja, assoċjat ma' Rho (ROCK2) li jagħmilha ta' medjatur fl-għoti ta' sinjali fil-funzjoni ċellulari immuni u sensiela ta' reazzjonijiet fibrotiċi.

Effetti farmakodinamiċi

Elettrofizjoloġija tal-qalb

B'2.2 drabi aktar mill-esponiment massimu tad-doża approvata rrakkomandata, belumosudil ma jtawwalx l-intervall QT tant li jkun hemm xi rilevanza b'mod kliniku.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-istudju KD025-213

L-istudju KD025-213 kien studju ta' fażi 2, b'ħafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża, ta' belumosudil għat-trattament ta' pazjenti b'cGVHD. Il-popolazzjoni adulti bl-intenzjoni għat-trattament (ITT-intent-to-treat) kienet tinkludi 156 pazjent. Pazjenti ta' 12-il sena u aktar kienu eliġibbli għall-istudju jekk kienu rċivew minn żewġ sa ħames linji ta' terapija sistemika qabel u kienu jeħtieġu terapija addizzjonali. Il-pazjenti eliġibbli rċivew doża stabbli ta' kortikosteroidi għal ġimagħtejn qabel iddaħħlu fl-istudju. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju 1:1 biex jirċievu belumosudil mogħti mill-ħalq bid-doża ta' 200 mg darba kuljum jew 200 mg darbtejn kuljum. Il-pazjenti ġew esklużi mill-istudju jekk il-plejtlets kienu $< 50 \times 10^9/L$; l-għadd assolut tan-newtrofili kien $< 1.5 \times 10^9/L$; l-AST jew l-ALT $> 3 \times ULN$; il-bilirubin totali $> 1.5 \times ULN$; il-QTc(F) > 480 ms; l-eGFR < 30 mL/min/1.73 m²; jew l-FEV1 $\leq 39\%$.

Belumosudil żdied mal-użu ta' terapiji standard għal cGVHD li tkomplew bħal kortikosteroidi, inibituri ta' calcineurin (CNIs, cyclosporine jew tacrolimus), sirolimus, ECP u/jew terapiji topikali jew li jingibdu man-nifs skont il-linji gwida jekk kien hemm diġà doża/skeda stabbli meta ddaħħlu fl-istudju. Thallew isiru židiet temporanji fid-doża tal-kortikosteroidi (sal-ekwivalenti ta' 1 mg/kg/jum ta' prednisone) sa 6 ġimghat għal taħrix ta' cGVHD. Doża oġhla ta' kortikosteroidi għal > 6 ġimghat, jew aktar minn 2 episodji ta' taħrix ta' cGVHD matul l-ewwel 6 xhur ta' trattament b'belumosudil tqiesu bħala falliment tat-trattament, kif kien meqjus ukoll il-bidu ta' terapija sistemika ġdida għal cGVHD.

Mill-pazjenti adulti rreġistrati fil-grupp ta' 200 mg darba kuljum (N=78), il-medjan tal-età kien 53 sena (firxa 21 sa 77 sena), 63% kienu rġiel, u 85% kienu bojod. Il-maġġoranza (73%) tal-pazjenti kellhom marda severa ta' cGVHD b'81% tal-pazjenti li kienu refrattarji għall-aħħar terapija sistemika taqgħom qabel ma' ddaħlu fl-istudju. L-organi involuti fil-linja bażi kienu l-ġilda (82%), il-ġogi/fascia (77%), l-għajnejn (73%), il-pulmun (35%), il-ħalq (53%), l-esofagu (30%), il-parti ta' fuq tal-apparat gastrointestinali (GI) (18%), il-parti GI t'isfel (9%) u l-fwied (13%). Wieħed u ħamsin fil-mija tal-pazjenti kellhom erba' organi jew aktar involuti. L-aktar trattamenti sistemici konkomitanti użati b'mod frekwenti li l-pazjenti kienu qed jieħdu f'Ċiklu 1 Jum 1 fl-istudju KD025-213 kienu kortikosteroidi, CNIs (tacrolimus jew cyclosporin), sirolimus, MMF, u ECP. In-numru medjan ta' linji preċedenti ta' terapija sistemika ta' cGVHD kien ta' 3.0. Fl-istudju ġew irreġistrati wkoll 2 pazjenti adolexxenti, b'etàjiet ta' 12 u 13-il sena, fil-grupp ta' 200 mg darba kuljum.

L-iskop finali primarju tal-effikaċja ta' rata ta' rispons globali (ORR, *overall response rate*) kien iddefinit bħala l-proporzjon ta' individwi li jew kisbu rispons sħiħ (CR, *complete response* [fejqaq tal-manifestazzjonijiet kollha f'kull organu jew sit]) jew rispons parzjali (PR, *partial response* [titjib f'tal-anqas organu jew sit wieħed mingħajr progressjoni fi kwalunkwe organu jew sit ieħor]) fi kwalunkwe stima ta' rispons wara l-linja bażi skont Il-Proġett ta' Żvilupp ta' Kunsens tal-NIH tal-2014 għall-Kriterji tal-Provi Kliniċi f'cGVHD. Skopijiet finali sekondarji kienu jinkludu t-tul ta' żmien tar-rispons u ż-żmien għar-rispons. Risponsi, inkluż risponsi sħaħ, inkisbu fl-organi kollha involuti (ġilda, għajnejn, ħalq, esofagu, naha ta' fuq tal-apparat GI, parti t'isfel tal-apparat GI, fwied, pulmuni, u ġogi/fascia). Riżultati ta' ORR u skopijiet finali sekondarji importanti huma ppreżentati f'Tabella 3.

Tabella 3: L-aħjar rata ta' rispons globali u riżultati ohra ta' effikaċja, popolazzjoni adulta ITT

Element varjabbli	Belumosudil 200 mg darba kuljum (N = 78)
Rata ta' rispons globali (%)	73.1
95% CI ta' ORR (%)	61.8, 82.5
Rispons sħiħ (%)	5.1
Rispons parzjali (%)	67.9
ORR mas-6 xahar (%)	43.6
95% CI ta' ORR mas-6 xahar	32.4, 55.3
#K-M tul ta' żmien tar-rispons (primarju), medjan, ġimgħat (95% CI)	23.9 (11.43, 50.43)
Żmien għar-rispons, medjan, ġimgħat (firxa)	4.43 (3.7, 80.1)

Taqsiriet: CI, *confidence interval* = intervall ta' kunfidenza; ORR, *overall response rate* = rata ta' rispons globali; K M = Kaplan-Meier; NR, *not reached* = ma ntlahaqx; ITT, *intent-to-treat* = intenzjoni li titratta

Nota: Data meta ma' baqgħetx tingabar id-*data*: 02 ta' Settembru 2022

Nota: 2 naħat, CI preċiż ta' ORR ġie kkalkulat permezz tal-metodu Clopper Pearson.

Nota: Il-popolazzjoni li rrispondiet intużat għat-tul ta' żmien tar-rispons u ż-żmien għar-rispons. Il-persentaġġi huma kkalkulati skont in-numru tal-popolazzjoni ITT.

#Tul ta' żmien tar-rispons (primarju) huwa ddefinit bħala ż-żmien mill-ewwel rispons sad-deterjorament mill-aħjar rispons (eż, CR għal PR, jew PR-LR), il-bidu ta' trattament sistemiku ġdid jew mewt.

ORR- iddefinit bħala l-proporzjon ta' individwi li kisbu rispons sħiħ (CR) jew rispons parzjali (PR) fi kwalunkwe żmien fin-nuqqas ta' trattament sistemiku ġdid għal cGVHD skont il-Proġett ta' Żvilupp ta' Kunsens tal-NIH tal-2014 għall-Kriterji tal-Provi Kliniċi f'cGVHD, u skont kif stmat mill-investigaturi.

Popolazzjoni pedjatrika

Total ta' 3 pazjenti adolexxenti ġew trattati b'belumosudil 200 mg darba kuljum fl-istudji kliniċi intervenzjonali u ġew osservati risponsi għal belumosudil f'dawn il-pazjenti. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' belumosudil fl-adolexxenti b'età minn 12 sa 18-il sena huma sostnuti minn evidenza mill-istudju KD025-213.

Fl-istudju KD025-213, żewġ pazjenti adolexxenti ġew trattati b'belumosudil 200 mg darba kuljum. Wieħed minnhom kiseb PR. L-adolexxent li rrisponda wera żmien għar-rispons (TTR, *time to response*) ta' 53 jum u tul ta' żmien tar-rispons (DOR, *duration of response*) ta' 820 jum.

Abbażi tat-tbassir tal-mudell PK, l-effikaċja u s-sigurtà huma mistennija li jkunu simili fl-adolexxenti u fil-pazjenti adulti.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'belumosudil f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-marda kronika tat-trapjant kontra r-riċipjent (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-medjan tat- T_{max} ta' belumosudil fl-istudji kollha kien ta' madwar 3 sigħat. Wara doża waħda ta' 200 mg belumosudil mill-ħalq, il-medja tal-bijodisponibilità assoluta (% koeffiċjent ta' varjazzjoni) kienet 64% (17%).

L-effetti tal-ikel

F'individwi f'saħħithom, l-għoti ta' doża waħda ta' 200 mg ta' belumosudil ma' ikla b'ammont kbir ta' xaħam u ammont kbir ta' kaloriji (800 sa 1 000 kilokalorija b'madwar 50% tal-kontenut totali ta' kaloriji ġej mix-xaħam) żied is- C_{max} ta' belumosudil għal 2.25 drabi aktar minn dak wara l-għoti wara s-sawm u l-AUC għal darbtejn aktar minn dak wara l-għoti wara s-sawm. Il-medjan tat- T_{max} iddewwem b'0.5 siegħa.

Abbażi tal-immudellar PK tal-popolazzjoni, il-medja tal-AUC fl-istat fiss (% koeffiċjent ta' varjazzjoni) f'pazjenti b'cGVHD li kienu qed jirċievu 200 mg darba kuljum mogħti mal-ikel kien 18 800 (33%) siegħa•ng/mL; il-medja tas- C_{max} fl-istat fiss kienet 2 230 (31%) ng/mL. B'għoti darba kuljum, il-konċentrazzjonijiet ta' belumosudil fl-istat fiss inkisbu bi proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' 1.2.

Distribuzzjoni

Abbażi tal-immudellar PK tal-popolazzjoni, il-farmakokinetika ġiet deskritta minn mudell b'żewġ kompartimenti bil-medja tal-half-life ta' distribuzzjoni ta' 1.57 sigħat (78%). Il-medja (% tal-koeffiċjent ta' varjazzjoni, CV *coefficient of variation*) tal-volum apparenti ta' distribuzzjoni tal-kompartiment ċentrali ta' belumosudil kien 35.8 L (93%). Fil-preparazzjonijiet *in vitro*, l-irbit mal-albumina fis-serum kien 99.9% u l-irbit mal-glikoproteina umana α 1-acid kien 98.6%.

Bijotrasformazzjoni

Abbażi ta' stima *in vitro*, CYP3A4 kienet l-isoforma predominanti ta' CYP responsabbli għall-metabolizmu ta' belumosudil, għalkemm CYP2C8, CYP2D6 u UGT1A9 ikkontribwixxew b'mod anqas.

Eliminazzjoni

Riżultati minn immudellar PK ta' popolazzjoni f'pazjenti b'cGVHD urew li l-medja tal-*half-life* ta' eliminazzjoni (% koeffiċjent ta' varjazzjoni, CV) ta' belumosudil kienet 32.9 sigħat (15%). Il-medja tat-tneħħija apparenti (% CV) ta' belumosudil fil-pazjenti kienet 12.5 L/siegħa (38%).

Riżultati mill-istudju tal-Bilanċ tal-Massa Umana indikaw li tneħħija mal-ippurġar hija r-rotta maġġuri tat-tneħħija (85% tad-doża). Mid-doża rkuprata fl-ippurġar, 30% kien belumosudil originali. Anqas minn 5% tad-doża giet irkuprata mill-awrina.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponiment għal belumosudil (C_{max} u AUC) jidher li huwa kemxejn akbar minn fi proporzjon mad-doża fuq il-firxa tad-doži minn 20 sa 500 mg darba kuljum, iżda huwa anqas minn fi proporzjon mad-doża għad-doži akbar minn 500 mg f'individwi f'saħħithom. F'individwi b'cGVHD, iż-żieda fl-esponiment bejn 200 u 400 mg hija bejn wieħed u iehor fi proporzjon mad-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Abbaži ta' analiżi PK ta' popolazzjoni ma ġew osservati l-ebda differenzi rilevanti b'mod kliniku fil-farmakokinetika ta' belumosudil fir-rigward tal-età (20 sa 77 sena), ir-razza, is-sess tal-persuna, jew il-piż (38.6 sa 143 kg).

Indeboliment tal-kliewi

Abbaži ta' analiżi PK ta' popolazzjoni, ma ġew osservati l-ebda differenzi rilevanti b'mod kliniku fil-farmakokinetika ta' belumosudil f'pazjenti b'indeboliment minn hafif sa moderat tal-kliewi. Indeboliment sever tal-kliewi ma kienx studjat.

Indeboliment tal-fwied

Wara doża waħda ta' 200 mg belumosudil, il-bidliet fl-esponiment għal belumosudil f'individwi bi gradi differenti ta' indeboliment tal-fwied abbaži tal-punteġġ Child-Pugh mingħajr GVHD fil-fwied imqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied qed jintwerew f'Tabella 4.

Tabella 4: Effett ta' gradi differenti ta' indeboliment tal-fwied fuq l-esponiment ta' belumosudil

Kategorija tal-indeboliment tal-fwied	Bidliet fl-esponiment għal belumosudil f'individwi b'indeboliment tal-fwied imqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied			
	Konċentrazzjonijiet totali (Fieles + Marbut)		Konċentrazzjonijiet hielsa	
	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
Hafif (Child-Pugh A)	żieda ta' 1.2 drabi	żieda ta' 1.4 drabi	tnaqqis ta' 14%	tnaqqis ta' 19%
Moderat (Child-Pugh B)	tnaqqis ta' 6%	żieda ta' 1.5 drabi	tnaqqis ta' 12%	żieda ta' 1.4 drabi
Sever (Child-Pugh C)	żieda ta' 1.3 drabi	żieda ta' 4.2 drabi	żieda ta' 5.4 drabi	żieda ta' 16-il darba

Popolazzjoni pedjatrika

Ma ġew osservati l-ebda sinjali ta' nuqqas ta' similarità PK fit-tliet pazjenti adolexxenti li kienet disponibbli *data* PK skarsa dwarhom.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji minn doži ripetuti, giet osservata tossiċità f'livelli medji ta' konċentrazzjoni ta' belumosudil fil-plazma li kienu anqas jew simili għall-esponiment mistenni fil-bniedem u fl-istudji dwar l-effett

tossiku fuq ir-riproduzzjoni, it-tossiċità ġiet osservata b' esponiment anqas minn dak mistenni fil-bniedem.

Ma ġiet identifikata l-ebda evidenza ta' periklu speċjali għall-bniedem fuq is-sigurtà farmakoloġika jew l-effett tossiku fuq il-ġeni fl-istudji *in vitro* u *in vivo*.

Tossiċità minn dozi ripetuti

Fi studji ta' dozi ripetuti mill-ħalq fil-firien u l-klieb, l-effetti avversi osservati fi speċi waħda jew fiż-żewġ speċi kienu jinkludu tossiċitajiet fl-apparat gastrointestinali (rimettar, ippurgar mahlul, u/jew kontenut iswed mhux normali, żieda fil-produzzjoni tal-bżieq), fil-fwied (żieda fl-enzimi tal-fwied, ipertrofija/żieda fil-piż tal-organu, u kolestasi/infjammazzjoni), fil-kliewi (żieda fin-nitroġenu tal-urea fid-dem, bidliet fit-tubuli, pigmentazzjoni, qtar tal-proteini ġewwa ċ-ċelluli tal-epitelju), fis-sistema ematoloġika u tal-limfa (anemija riġenerattiva, tnaqqis fil-limfoċiti fil-milsa u t-timus), u fis-sistema riproduttiva.

Indeboliment tal-fertilità

Fil-firien u l-klieb irġiel, it-tossiċitajiet kienu jinkludu piżijiet anqas tal-epididime u t-testikoli assoċjati ma' sejbiet mhux normali fl-isperma bħal diġenerazzjoni multifokali bilaterali tal-ispermatozoa fl-epididime u t-testikoli, u spermatidi b'ħafna nukleji fit-testikoli, tnaqqis fil-motilità u l-għadd tal-isperma; fl-istudji minn dozi ripetuti il-bidliet kienu riversibbli fil-klieb iżda mhux riversibbli kompletament fil-firien.

Fil-firien nisa, ġew osservati piżijiet aktar baxxi tal-utru li kkorrelataw ma' ipoplasja tal-utru/taċ-ċerviċi u tnaqqis fl-iżvilupp follikulari fl-ovarji marbut ma' tnaqqis avvers tal-piż tal-ġisem. Dawn il-bidliet kienu riversibbli.

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Effetti avversi fil-firien nisa (trattati b'belumosudil jew mhux trattati iżda mgħammrin ma' rġiel trattati) kienu jinkludu telf qabel jew wara l-impjantazzjoni, tnaqqis fin-numru ta' embriji vijabbli u anormalitajiet fil-formazzjoni tal-fetu inkluż in-nuqqas ta' anus u denb, l-organi tal-addome bħal l-imsaren u l-fwied joħorġu miż-żokra u jkunu f' membrana rqiqra trasparenti (omphalocele), u ras f'għamla tonda.

Fil-fniek, ġew osservati tossiċità fl-omm u effetti fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu (inkluż abort spontanju, żieda fit-telf wara l-impjantazzjoni, tnaqqis fil-perċentwal ta' feti ħajjin, u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u anormalitajiet fil-formazzjonijiet skeletriċi/esterni).

Ikkagunar ta' kanċer

Ma ġew irrappurtati l-ebda effetti ta' kkaġunar ta' kanċer fi ġrieden transġeniċi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose, microcrystalline
 Hypromellose
 Croscarmellose sodium
 Magnesium stearate
 Silica, colloidal anhydrous

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali ma jeħtieġ l-ebda kondizzjonijiet ta' ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-polyethylene ta' denista għolja (HDPE, *high-density polyethylene*) b'għatu tal-polypropylene li ma jistax jinfetaħ mit-tfal u desikkant tal-ġel tas-silika.

Daqs tal-pakkett: 28 jew 30 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECĪFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' Rezurock f' pazjenti adulti u pedjatriċi (12-il sena u aktar b'piż tal-ġisem ta' mill-anqas 40 kg) b'cGVHD, meta prodotti mediċinali oħra approvati għall-użu f' cGVHD jipprovdu benefiċċju kliniku limitat, jew mhumiex xierqa, l-MAH għandu jippreżenta r-riżultati finali tal-Istudju EFC22965, studju multiċentriku, <i>open-label</i> , magħmul b'mod arbitrarju, ta' Fażi III, ta' belumosudil kontra l-aħjar terapija disponibbli skont protokoll miftiehem.	Q4 2029

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

REZUROCK 200 mg pilloli miksijin b'rita
belumosudil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha belumosudil mesylate ekwivalenti għal 200 mg belumosudil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pilloli miksijin b'rita

28 pillola miksijin b'rita

30 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblox id-desikkant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rezurock 200mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

REZUROCK 200 mg pilloli miksijin b'rita
belumosudil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha belumosudil mesylate ekwivalenti għal 200 mg belumosudil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pilloli miksijin b'rita

28 pillola miksijin b'rita
30 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2015/001 28 pillola

EU/1/26/2015/002 30 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent**Rezurock 200 mg pilloli miksijin b'rita
belumosudil**

▼ Din il-medicina hija sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Rezurock u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rezurock
3. Kif għandek tiehu Rezurock
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Rezurock
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Rezurock u għalxiex jintuza

Rezurock fih is-sustanza attiva belumosudil li jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejħu immunosuppressanti.

Rezurock jintuza għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi (12-il sena u 'l fuq b'piż tal-ġisem ta' mill-inqas 40 kg) bil-marda kronika ta' trapjant kontra riċevitur (GVHD-*graft-versus-host disease*) meta għażliet oħra ta' trattament jipprovdu benefiċċju kliniku limitat, mhumiex xierqa jew intużaw kollha.

GVHD kronika tista' sseħħ ġimgħat sa xhur wara li tkun għamilt trapjantazzjoni tal-mudullun jew taċ-ċelluli staminali (ċelluli li jiffurmaw id-demm), iċ-ċelluli ttrapjantati mid-donatur (it-trapjant) jattakkaw il-ġisem tiegħek (ir-riċevitur) u b'hekk jikkawżaw infjammazzjoni u ħsara lil ħafna organi bħall-ġilda, il-fwied jew is-sistema diġestiva tiegħek.

Is-sustanza attiva f'Rezurock, belumosudil, taħdem billi tibblokkja enzima (proteina) msejħa ROCK2 li hija involuta fil-mod ta' kif taħdem is-sistema immunitarja tiegħek (id-difiża naturali tal-ġisem). Dan inaqqas l-infjammazzjoni u aktar ħsara lill-organi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rezurock**Tihux rezurock**

- jekk inti allergiku għal belumosudil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti tqila jew qed tredda'
- jekk għandek problemi severi fil-fwied mingħajr GVHD tal-fwied.

Jekk m'intix ċert/a jekk dawn il-kondizzjonijiet japplikawx għalik, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiegħu Rezurock.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiegħu Rezurock jekk inti:

- tqila jew qeda tippjana li tinqabad tqila, peress li Rezurock jista' jagħmel hsara lit-tarbija li għada ma twelditx (ara s-sezzjoni "Tqala, treddigh, fertilità u kontraċezzjoni").
- qeda tredda' jew qeda tippjana biex tredda' peress li hemm il-possibbiltà li Rezurock jikkawża effetti sekondarji serji fit-tarbija li qeda tittreda' (ara s-sezzjoni "Tqala, treddigh, fertilità u kontraċezzjoni").
- għandek xi problemi fil-fwied. Trid tagħmel testijiet tad-demem qabel u waqt it-trattament b'Rezurock inkluż testijiet biex tiċċekkja kemm qed jaħdem sew il-fwied tiegħek.
- qed/a tiegħu xi mediċini oħra (ara s-sezzjoni "Mediċini oħra u Rezurock").

Tfal

Tagħtix Rezurock lit-tfal taħt it-12-il sena jew b'piż tal-gisem ta' inqas minn 40 kg, peress li Rezurock ma għiex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Rezurock

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra. Rezurock jista' jaffettwa l-mod ta' kif jaħdmu mediċini oħra u mediċini oħra jistgħu jaffettwaw kif jaħdem Rezurock.

B'mod partikulari għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu xi mediċini minn dawn li ġejjin, peress li t-tabib jista' jkollu bżonn ibiddel id-doża ta' dawn il-mediċini jew id-doża ta' Rezurock.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' Rezurock billi jnaqqsu l-ammont ta' Rezurock fid-demem:

- Rifampin (użat għat-tuberkulozi).
- Inibituri tal-pompa tal-proton bħal omeprazole jew rabeprazole (użati biex titnaqqas il-produzzjoni tal-aċtu fl-istonku).
- Sustanzi oħra għat-tnaqqis tal-aċtu gastriku (użati biex titnaqqas il-produzzjoni tal-aċtu fl-istonku).

Rezurock jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji b'dawn il-mediċini minhabba li jżid l-ammonti ta' dawn il-mediċini fid-demem:

- Statins bħal rosuvastatin (użati biex inaqqsu l-kolesterol).
- Dabigatran (użat biex jippreveni li jiffurmaw ċapep tad-demem fil-gisem).
- Raltegravir (għall-HIV).
- Sirolimus jew tacrolimus (użati biex jipprevenu l-marda ta' trapjant kontra riċevitur).

Jekk m'intix ċert/a jekk xi wiehed minn dawn t'hawn fuq japplikax għalik, kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tiegħu Rezurock.

Waqt li qed/a tiegħu Rezurock, qatt m'għandek tibda mediċina ġdida mingħajr ma tkellem l-ewwel lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi mediċini bir-riċetta, mediċini mingħajr riċetta (mediċini minn fuq l-ixkaffa) u mediċini alternattivi jew dawk magħmula mill-ħxejjex.

Żomm lista tal-mediċini kollha li tiegħu biex turiha lit-tabib jew lill-ispizjar meta ġgħib mediċina ġdida.

Rezurock ma' ikel

Rezurock irid jittiehed mal-ikel. Ara sezzjoni 3.

Tqala, treddigh, fertilità u kontraċezzjoni

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tredda'. Jekk qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Tqala

Tihux Rezurock jekk inti tqila għax Rezurock jista' jagħmel hsara lit-tarbija tiegħek li għada ma twelditx. It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk intix tqila qabel ma jibda t-trattament. Jekk tinqabad tqila waqt li qed tiehu Rezurock, kellek lit-tabib tiegħek minnufih.

Kontraċezzjoni

Jekk inti mara li tista' tinqabad tqila, it-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk intix tqila qabel ma jibda t-trattament b'Rezurock. Dan għaliex Rezurock jista' jagħmel hsara lit-tarbija tiegħek li għada ma twelditx. Trid tuża metodu ta' kontraċezzjoni (kontroll tal-wild) affidabbli u effettiv ħafna waqt it-trattament b'Rezurock u għal tal-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża.

Jekk inti raġel ma' partner mara li tista' tinqabad tqila, il-partner tiegħek għandha tevita t-tqala waqt li int qed tiehu Rezurock. Inti trid tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament tiegħek b'Rezurock u għal tal-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża.

Kellek lit-tabib tiegħek dwar liema huma l-metodi ta' kontraċezzjoni xierqa għalik waqt it-trattament tiegħek b'Rezurock.

Treddiġh

Treddax waqt it-trattament b'Rezurock u għal tal-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża. Rezurock jista' jkun ta' hsara lit-tarbija li tkun qeda tittredda'.

Fertilità

Abbażi ta' studji fl-annimali, Rezurock jista' jikkawża infertilità temporanja.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok għajjen/a jew stordut/a wara li tiehu Rezurock, issuqx jew thaddem magni.

Rezurock fih is-sodium

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Rezurock

Dejjem għandek tiehu Rezurock skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata għall-adulti u l-adolexxenti (12-il sena u 'l fuq u li jiżnu mill-inqas 40 kg) hija ta' pillola waħda (li fiha 200 mg ta' belumosudil) meħuda darba kuljum b'mod orali (mill-ħalq) fl-istess ħin kull ġurnata.

Ibla' l-pillola sħiħa ma' tazza ilma u mal-ikel.

It-tabib tiegħek jista' jżid id-doża tiegħek ta' Rezurock jekk qed/a tiehu wkoll ċertu medicini oħra li jistgħu jaffettwaw kif jaħdem belumosidil.

It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex twaqqaf it-tehid ta' Rezurock għal xi żmien jew b'mod permanenti skont kif tkun qed/a tittollera t-trattament.

Tul ta' żmien tat-trattament

Għandek tkompli t-trattament sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek biex tieqaf.

Jekk tiehu Rezurock aktar milli suppost

Jekk tiehu wisq Rezurock, għid lit-tabib tiegħek jew mur minnufih lejn l-eqreb sptar. Hu l-pakkett tal-medicini miegħek.

Jekk tinsa tiehu Rezurock

Jekk taqbez doża ta' Rezurock għandek teħodha hekk kif tiftakar fl-istess gurnata, biss jekk:

- tiehu Rezurock darba kuljum u jkunu għaddew inqas minn 12-il siegħa minn mindu kien imissek id-doża
- tiehu Rezurock darbtejn kuljum u jkunu għaddew inqas minn 6 sigħat minn mindu kien imissek id-doża

Wara li tiehu d-doża li qbiżt, hu d-doża li jmiss ta' Rezurock fl-istess hin bħas-soltu.

Jekk taqbez doża ta' Rezurock m'għandekx teħodha jekk:

- tiehu Rezurock darba kuljum u jkunu għaddew iżjed minn 12-il siegħa minn mindu kien imissek id-doża
- tiehu Rezurock darbtejn kuljum u jkunu għaddew iżjed minn 6 sigħat minn mindu kien imissek id-doża

F'dawn il-każijiet, aqbez id-doża u hu d-doża li jmiss ta' Rezurock fl-istess hin bħas-soltu.

Tihux doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.

Jekk thossok ma tiflahx wara li tiehu Rezurock

Jekk thossok ma tiflahx (tirremetti) wara li tiehu Rezurock, tihux doża oħra ta' Rezurock. Hu d-doża li jmiss ta' Rezurock fl-istess hin bħas-soltu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji komuni li ġejjin (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Soghla, uġiġh fis-sider, qtugħ ta' nifs, deni. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' pulmonite.
- Sensazzjoni li ma tkunx tista' tiehu n-nifs jew taħseb sew. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' ipossija (livell baxx ta' ossiġenu).
- Infjammazzjoni tat-tessuti fil-fond tal-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' ċellulite.
- Uġiġh fiż-żaqq, dijarea, deni. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infezzjoni tal-musrana l-kbira.
- Infjammazzjoni li taffettwa l-kpiepel tal-għajnejn u l-ġilda ta' madwar. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' ċellulite periorbitali.
- Deni, tkexkix ta' bard u pressjoni baxxa tad-demem. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' batteremija minn staphylococci (infezzjoni fis-sistema ċirkulatorja tad-demem tiegħek).
- Rih komuni, infezzjoni fl-imnieher jew fil-griżmejn (il-passaġġ respiratorju ta' fuq).
- Thoss li għandek qtugħ ta' nifs u wġiġh fis-sider. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' emboliżmu pulmonarju (koagulu f'xi vina jew arterja tal-pulmuni).
- Dijarea
- Thossok ma tiflahx (dardir)
- Feriti fuq ilsienek li ma jfiqix jistgħu jkunu sinjal tal-preżenza ta' ċelluli mhux normali (li jistgħu jsiru kanċerużi). Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' displażja tal-ilsien.
- Rimettar
- Thossok debboli hafna, rimettar, deni, tkexkix ta' bard, konfużjoni, il-qalb tħabbat b'mod mgħaġġel. Dawn jistgħu jkunu sintomi li tnejn jew aktar mis-sistemi tal-organi tiegħek

mhumieq qed ikunu kapaci jsostnu il-htigijiet tal-gisem tieghek (sindromu ta' disfunzjoni multipla tal-organi).

Effetti sekondarji ohra

Effetti sekondarji ohra possibbli jinkludu dawn li g'ejjin elenkati hawn taht. Jekk dawn l-effetti sekondarji jsiru severi, ghid lit-tabib tieghek.

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Ugigh ta' ras
- Gheja estrema

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Ghadd baxx taç-celluli homor fid-demm (anemija)
- Glandola tat-tirojde mhux attiva bizzejjed (ipotirojdiżmu)
- Tnaqqis fl-aptit
- Livelli gholjin ta' zokkor fid-demm (iperglicemija)
- Livelli baxxi ta' fosfat fid-demm (ipofosfatemija)
- Livelli gholjin ta' xaham fid-demm (iperlipidimija)
- Hsara fin-nervituri tad-dirghajn u tar-riglejn (newropatija periferali)
- Sturdament
- Sensazzjonijiet bhal tirzih, tingiz , tmemnim (parestizja)
- Pressjoni gholja tad-demm (ipertensjoni)
- Qtugh ta' nifs f'daqqa jew diffikultà biex tiehu n-nifs (dispnea)
- Soghla
- Stitikezza
- Ugigh fiz-zaqq (addominali),
- Nefha addominali,
- Skonfort addominali
- Ugigh fid-dahar
- Spażmi fil-muskolu
- Ugigh fil-gogi (artralgja)
- Nefha speçjalment fl-ghekiesi u fis-saqajn (edima periferali)
- Deni
- Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- Tnaqqis fil-piz
- Zieda fil-livelli ta' creatine phosphokinase, enzima (proteina) li tigi lliberata fid-demm meta muskolu jkollu xi hsara
- Tnaqqis fil-livelli tal-plejtlits fid-demm, komponenti li jghinu biex id-demm jikkoagula
- Zieda fil-livelli ta' creatinine, sinjal li l-problemi fil-kliewi qed imorru ghall-aghar
- Tnaqqis fl-ghadd ta' limfoçiti fid-demm, tip ta' cellula bajda tad-demm
- Tnaqqis fl-ghadd taç-celluli bojod tad-demm
- Ugigh fiz-zaqq, dijarea, deni. Dawn jistghu jkunu sintomi ta' gastroenterite
- Infjammazzjoni tal-immieher u l-gerzuma
- Infezzjoni tas-sinus
- Ugigh ta' ras (emigranja)
- Pressjoni baxxa tad-demm
- Hakk
- Raxx
- Infjammazzjoni tal-gilda b'infafet kbar (dermatite bulluza)
- Thossok ma tiflahx b'mod ingenerali (telqa generali)
- Nefha lokalizzata
- Sfurija tal-gilda u fl-ghajnejn (zieda fil-bilirubin ikkonjugat)
- Zieda fil-livelli ta' procalcitonin, proteina fid-demm li tindika li hemm infezzjoni

It-tabib tieghek jista' jbidel id-doza tieghek ta' Rezurock, iwaqqaf b'mod temporanju, jew iwaqqaf b'mod permanenti t-trattament b'Rezurock jekk ikollok çerti effetti sekondarji.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rezurock

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixkun wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.>

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rezurock

Is-sustanza attiva hi belumosudil (bħala mesylate). Kull pillola fiha 200 mg belumosudil.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Il-qalba tal-pillola: cellulose microcrystalline, hypromellose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, silica kollojdali anidrat.

Kisi tal-pillola: polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), iron oxide isfar (E172).

Kif jidher Rezurock u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita ta' Rezurock huma pilloli b'forma ovali ta' kulur isfar ċar għal isfar b'"KDM" fuq naħa waħda u "200" fuq in-naħa l-oħra.

Rezurock huwa disponibbli fi flixkun tal-plastik b'għatu rezistenti għat-tfal f'daqs ta' pakkett ta' 28 jew 30 pillola miksijin b'rita. Il-flixkun fih pakkett ta' desikkant.

Jista' jkun li mhux id-daqsijiet tal-pakketti kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>

ANNEX IV

KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Konkluzjonijiet ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq kondizzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wiehed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq kondizzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.