

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

REZUROCK 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat belumosudil-mesilaat, equivalent aan 200 mg belumosudil.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Lichtgele tot gele, ovale tablet, met "KDM" op één zijde en "200" op de andere zijde, met afmetingen: 7,4 x 14,8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

REZUROCK is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten (12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg) met chronische graft-versus-hostziekte (cGVHD) wanneer andere behandelingsopties een beperkt klinisch voordeel bieden, niet geschikt of uitgeput zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden opgestart door en onder toezicht staan van artsen die ervaring hebben met het behandelen van cGVHD.

Dosering

De aanbevolen dosis is 200 mg, eenmaal daags oraal in te nemen met een maaltijd.

De behandeling wordt aanbevolen tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Er moeten leverfunctietests en een volledig bloedbeeld worden uitgevoerd voordat de behandeling wordt gestart (zie rubriek 4.4). Het starten van belumosudil bij patiënten met bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$ of absolute neutrofielentelling $< 1,5 \times 10^9/l$ moet zijn gebaseerd op nauwlettende controle van de laboratoriumwaarden en klinische beoordeling.

Dosisaanpassingen in geval van bijwerkingen

Leverfunctietests moeten ten minste maandelijks worden uitgevoerd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen dosisaanpassingen in geval van bijwerkingen worden weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen dosisaanpassingen in geval van bijwerkingen

Bijwerking	Ernst*	Dosisaanpassing
Hepatotoxiciteit	Graad 3 ALAT of ASAT (> 5 tot $20 \times$ ULN) of graad 2 bilirubine ($> 1,5$ tot $3 \times$ ULN)	Stop de behandeling tot herstel tot \leq graad 1, hervat dan de aanbevolen dosis belumosudil en controleer de laboratoriumtests op toxiciteit.
	Graad 4 ALAT of ASAT ($> 20 \times$ ULN) of graad ≥ 3 bilirubine ($> 3 \times$ ULN)	Permanent stoppen van de behandeling.
Andere bijwerkingen (zie rubriek 4.8)	Graad 3	Stop de behandeling tot herstel tot \leq graad 1, hervat dan de aanbevolen dosis belumosudil en controleer op toxiciteit.
	Graad 4	Permanent stoppen van de behandeling.

ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; ULN = bovengrens van normaal

*Graad 1 is licht, graad 2 is matig, graad 3 is ernstig, graad 4 is levensbedreigend. De graden van toxiciteit zijn in overeenstemming met de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* Versie 4.03 van het *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE v4.03)

Dosisaanpassingen in geval van geneesmiddelinteracties

Sterke CYP3A4-inductoren en protonpompremmers verlagen de blootstelling aan belumosudil (zie rubriek 4.5).

Sterke CYP3A-inductoren

De aanbevolen dosis is 200 mg tweemaal daags met een maaltijd wanneer gelijktijdig toegediend met sterke CYP3A-inductoren.

Protonpompremmers

De aanbevolen dosis is 200 mg tweemaal daags met een maaltijd wanneer gelijktijdig toegediend met protonpompremmers.

Uitgestelde of gemiste dosis

In geval van een uitgestelde of gemiste dosis:

Een dosis moet zo snel mogelijk op dezelfde dag worden ingenomen als:

- een 200 mg dosis ≤ 12 uur geleden is gemist bij eenmaaldaagse dosering OF
- een 200 mg dosis ≤ 6 uur geleden is gemist bij tweemaaldaagse dosering (zie rubriek 4.5)

Voor de volgende dosis moet het gebruikelijke schema worden hervat.

Een dosis mag niet worden ingenomen als:

- een dosis meer dan 12 uur geleden is gemist bij eenmaaldaagse dosering OF
- een dosis meer dan 6 uur geleden is gemist bij tweemaaldaagse dosering (zie rubriek 4.5)

Voor de volgende dosis moet het gebruikelijke schema worden hervat.

Als een patiënt braakt na inname van een dosis, moet de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

In het geval van een gemiste dosis, moet de patiënt worden opgedragen geen extra doses te nemen om de gemiste dosis in te halen.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

Het gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) zonder lever-GVHD is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Het gebruik bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) zonder lever-GVHD wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij toediening van belumosudil aan patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring \geq 30 ml/min).

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring $<$ 30 ml/min) of voor patiënten met terminaal nierfalen die dialyse ondergaan (zie rubriek 5.2). Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid tijdens de behandeling met belumosudil.

Ouderen (\geq 65 jaar)

Voor oudere patiënten worden geen extra dosisaanpassingen aanbevolen (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van REZUROCK bij kinderen in de leeftijd tot 12 jaar en met een lichaamsgewicht lager dan 40 kg zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten moeten in hun geheel met water, elk dag op ongeveer hetzelfde tijdstip en bij een maaltijd, worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) zonder lever-GVHD (zie rubriek 5.2).

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten hun zwangerschapsstatus laten controleren voordat de behandeling met belumosudil wordt gestart. Ze moeten zeer doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met belumosudil en nog minimaal 1 week lang na de laatste dosis belumosudil.

Indien tijdens de behandeling met belumosudil een zwangerschap optreedt, moet op individuele basis een risico-batenanalyse worden uitgevoerd met zorgvuldige begeleiding met betrekking tot mogelijke risico's voor de foetus (zie rubriek 4.6). De patiënt moet worden geïnformeerd over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden

Tijdens het gebruik van belumosudil moeten mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden erop gewezen worden dat hun vrouwelijke partner niet zwanger mag worden en op de mogelijke risico's voor de foetus.

Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten zeer doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met belumosudil en nog minimaal 1 week lang na de laatste dosis belumosudil (zie rubriek 4.6).

Borstvoeding

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met REZUROCK en nog minimaal 1 week lang na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

Vruchtbaarheid

Op basis van testiculaire bevindingen en effecten op sperma waargenomen in onderzoek bij ratten en honden, kan belumosudil de mannelijke vruchtbaarheid schaden (zie rubriek 4.6).

Hepatotoxiciteit

Verhoogde leverfunctietests werden waargenomen in klinische studies met belumosudil en traden over het algemeen vroeg op tijdens de behandeling, waarna de incidentie afnam (zie rubriek 4.8). Leverfunctietests moeten worden uitgevoerd voorafgaand aan de start van de behandeling en ten minste maandelijks tijdens de behandeling. De dosis moet worden aangepast voor toxiciteit van graad ≥ 2 (zie rubriek 4.2).

Substraten van CYP3A4- en P-gp

Belumosudil is een remmer van zowel CYP3A4 als P-gp. Gelijktijdige toediening van belumosudil met geneesmiddelen die substraten zijn van zowel CYP3A4 als P-gp (bijv. tacrolimus, sirolimus) kan leiden tot een verhoging van hun concentraties (zie rubriek 4.5). Als gevolg kunnen dosisaanpassingen nodig zijn in overeenstemming met de respectievelijke productinformatie. Nauwkeurige therapeutische geneesmiddelenmonitoring wordt aanbevolen totdat de *steady state* is bereikt.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van CYP3A4-inductoren op belumosudil

De gelijktijdige toediening van meerdere doses rifampicine (een sterke CYP3A4-inductor) verminderde de C_{max} van belumosudil met 59% en de AUC met 72%. De gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren (bijv. carbamazepine, fenytoïne, rifampine [rifampicine], sint-janskruid [*Hypericum perforatum*]) met belumosudil kan de blootstelling aan belumosudil doen afnemen, wat de werkzaamheid kan verminderen. Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren wordt niet aanbevolen. Als gelijktijdige toediening echter vereist is, moet de dosis belumosudil worden verhoogd tot 200 mg tweemaal daags. Het wordt aanbevolen om de dosis belumosudil 200 mg eenmaal daags te hervatten binnen 1 dag na de laatste toediening van de sterke CYP3A4-inductor.

Gelijktijdige toediening van matige CYP3A4-inductoren, bijv. efavirenz, zal naar verwachting een verminderd effect hebben op belumosudil in vergelijking met sterke CYP3A4-inductoren.

Gelijktijdige toediening van matige CYP3A4-inductoren met belumosudil kan de blootstelling aan belumosudil verminderen. Er wordt geen dosiswijziging aanbevolen.

Effect van protonpompremmers op belumosudil

De gelijktijdige toediening van meerdere doses rabeprazol verlaagde de C_{max} van belumosudil met 87% en de AUC met 80%. De gelijktijdige toediening van meerdere doses omeprazol verlaagde de C_{max} van belumosudil met 68% en de AUC met 47%. De gelijktijdige toediening van protonpompremmers met belumosudil kan de blootstelling aan belumosudil doen afnemen, wat de werkzaamheid kan verminderen. Daarom moet de dosis belumosudil worden verhoogd tot 200 mg tweemaal daags.

Effect van andere maagzuurremmende middelen op belumosudil

De gelijktijdige toediening van belumosudil met maagzuurremmende middelen (bijv. H₂-antagonist en antacida) anders dan protonpompremmers kan de blootstelling aan belumosudil verminderen. Er wordt geen dosiswijziging aanbevolen. Er wordt aanbevolen om belumosudil 2 uur vóór of 12 uur na het maagzuurremmende middel in te nemen.

Effect van belumosudil op andere geneesmiddelen

Belumosudil is een remmer van OATP1B1 en BCRP. Gelijktijdige toediening van belumosudil (200 mg eenmaal daags) verhoogde de AUC en C_{max} van rosuvastatine (substraat van OATP1B1 en BCRP) respectievelijk met een factor 4,4 en 3,6. Gelijktijdige toediening van belumosudil met substraten van OATP1B1 en BCRP, waarvoor concentratieveranderingen tot ernstige toxiciteit kunnen leiden, wordt niet aanbevolen. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet de dosis van het OATP1B1- en BCRP-substraat worden verlaagd in overeenstemming met de betreffende productinformatie.

Belumosudil is een remmer van P-gp. Gelijktijdige toediening van belumosudil (200 mg eenmaal daags) verhoogde de AUC en C_{max} van dabigatran (substraat van P-gp) respectievelijk met een factor 2,1 en 2,4. Gelijktijdige toediening van belumosudil met substraten van P-gp, waarvoor kleine concentratieveranderingen tot ernstige toxiciteit kunnen leiden, wordt niet aanbevolen. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet de dosis van het P-gp-substraat worden verlaagd in overeenstemming met de betreffende productinformatie.

Belumosudil is een remmer van UGT1A1. Gelijktijdige toediening van belumosudil (200 mg eenmaal daags) met raltegravir (substraat van UGT1A1) verminderde de blootstelling aan raltegravirglucuronide met 40%. Gelijktijdige toediening van belumosudil met gevoelige substraten van UGT1A1, waarvoor minimale concentratieveranderingen tot ernstige toxiciteit kunnen leiden, wordt niet aanbevolen. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet de dosis van het UGT1A1-substraat worden verlaagd in overeenstemming met de betreffende productinformatie.

Substraten van CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4

In vitro gegevens hebben aangetoond dat belumosudil een reversibele en tijdsafhankelijke remmer is van CYP1A2 en CYP3A4/5 en een tijdsafhankelijke remmer van CYP2C19.

Klinische remming van deze CYP-enzymen in aanwezigheid van belumosudil kan niet worden uitgesloten bij de aanbevolen dosis van 200 mg eenmaal daags. Gelijktijdige toediening van belumosudil met substraten gevoelig voor deze enzymen, waarvoor kleine concentratieveranderingen tot ernstige toxiciteit kunnen leiden, wordt niet aanbevolen. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet de dosis van het substraat worden verlaagd in overeenstemming met de betreffende productinformatie.

Tacrolimus en sirolimus

Belumosudil is een remmer van zowel CYP3A4 als P-gp. Gelijktijdige toediening van belumosudil met geneesmiddelen die substraten zijn van zowel CYP3A4 als P-gp (bijv. tacrolimus, sirolimus) kan

leiden tot een significante toename van hun concentraties. Nauwkeurige therapeutische geneesmiddelenmonitoring wordt aanbevolen totdat de *steady state* is bereikt. (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met REZUROCK en nog minimaal 1 week lang na de laatste dosis (zie rubriek 4.4 en 5.3).

Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten zeer doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met REZUROCK en nog minimaal 1 week lang na de laatste dosis (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van belumosudil bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). REZUROCK is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). REZUROCK wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen zeer doeltreffende anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of belumosudil/metabolieten bij dier of mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) tijdens de behandeling met REZUROCK en nog minimaal 1 week lang na de laatste dosis (zie rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij de mens beschikbaar om de mogelijke effecten van belumosudil op de vruchtbaarheid bij vrouwen en mannen te bepalen.

Studies naar toxiciteit van belumosudil bij herhaalde dosering bij ratten toonden schadelijke effecten van algemene toxiciteit die zich manifesteerden in een laag lichaamsgewicht wat kan leiden tot een verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

Op basis van testiculaire bevindingen en effecten op sperma waargenomen in onderzoek bij dieren, kan belumosudil de mannelijke vruchtbaarheid aantasten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

REZUROCK heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het kan vermoeidheid of duizeligheid veroorzaken (zie rubriek 4.8). Als patiënten verwante symptomen ervaren, wordt het afgeraden om te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren vermoeidheid (20,2%), diarree (12,8%), misselijkheid (11,7%), hoofdpijn (10,6%), braken (8,5%) en aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd (7,4%), alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd (5,3%) en gammaglutamyltransferase (GGT) verhoogd (4,3%).

De vaakst voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 waren longontsteking, hypoxie en diarree (elk 2,1%).

Ernstige bijwerkingen waren longontsteking (2,1%) en cellulitis, infectie van de dikke darm, periorbitale cellulitis, stafylokokkenbacteriëmie, infectie van de bovenste luchtwegen, hypoxie, longembolie, diarree, misselijkheid, tongdysplasie, braken en multiorgaanfalen (elk 1,1 %).

De vaakst voorkomende bijwerking die leidde tot stopzetting van de behandeling was misselijkheid (2,1%).

Bij 14,9% van de patiënten leidden bijwerkingen tot dosisonderbreking. Dit waren misselijkheid (2,1%), gastro-enteritis, infectie van de dikke darm, periorbitale cellulitis, longontsteking, verhoogd ALAT, verhoogd creatinekinase in het bloed, verhoogd GGT, verhoogd procalcitonine, diarree, braken, vermoeidheid, longembolie, neutropenie, artralgie, perifere neuropathie en bulleuze dermatitis (elk 1,1%).

Gegevens over de veiligheid op lange termijn na 12 maanden toonden aan dat bij 13,8% van de patiënten in de 200 mg eenmaal daags-groep ten minste één aan het geneesmiddel gerelateerde bijwerking optrad. De meest frequent waargenomen gerelateerde bijwerkingen waren diarree (4,3%), infectie van de bovenste luchtwegen (2,1%), misselijkheid (2,1%) en gewichtsverlies (2,1%).

Bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 toont de frequentie categorie voor bijwerkingen gemeld in alle open-label klinische studies met belumosudil 200 mg eenmaal daags bij 94 patiënten. De mediane duur van behandeling was 9,18 maanden (bereik 0,46 tot 83,75 maanden).

De frequenties van bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen

Bijwerkingen	Alle graden frequentie categorie	Alle graden (%)	Graad 3-4 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Infectie van de bovenste luchtwegen	Vaak	4 (4,3)	0
Longontsteking	Vaak	2 (2,1)	2 (2,1)
Cellulitis	Vaak	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastro-enteritis	Vaak	1 (1,1)	0
Infectie van de dikke darm	Vaak	1 (1,1)	0
Nasofaryngitis	Vaak	1 (1,1)	0
Periorbitale cellulitis	Vaak	1 (1,1)	0
Sinusitis	Vaak	1 (1,1)	1 (1,1)
Stafylokokkenbacteriëmie	Vaak	1 (1,1)	0
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			

Anemie	Vaak	3 (3,2)	0
Neutropenie	Vaak	1 (1,1)	1 (1,1)
Endocriene aandoeningen			
Hypothyroïdie	Vaak	2 (2,1)	0
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Verminderde eetlust	Vaak	6 (6,4)	1 (1,1)
Hyperglykemie	Vaak	4 (4,3)	0
Hypofosfatemie	Vaak	2 (2,1)	0
Hyperlipidemie	Vaak	2 (2,1)	0
Zenuwstelselaandoeningen			
Hoofdpijn	Zeer vaak	10 (10,6)	0
Perifere neuropathie	Vaak	4 (4,3)	0
Duizeligheid	Vaak	2 (2,1)	0
Paresthesie	Vaak	2 (2,1)	0
Migraine	Vaak	1 (1,1)	0
Bloedvataandoeningen			
Hypertensie	Vaak	2 (2,1)	1 (1,1)
Hypotensie	Vaak	1 (1,1)	1 (1,1)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Dyspneu	Vaak	6 (6,4)	1 (1,1)
Hoesten	Vaak	2 (2,1)	0
Hypoxie	Vaak	2 (2,1)	2 (2,1)
Longembolie	Vaak	2 (2,1)	1 (1,1)
Maagdarmsstelselaandoeningen			
Misselijkheid	Zeer vaak	11 (11,7)	1 (1,1)
Diarree	Zeer vaak	12 (12,8)	2 (2,1)
Braken	Vaak	8 (8,5)	1 (1,1)
Constipatie	Vaak	5 (5,3)	1 (1,1)
Abdominale pijn	Vaak	2 (2,1)	0
Abdominale distensie	Vaak	2 (2,1)	0
Abdominaal ongemak	Vaak	2 (2,1)	0
Tongdysplasie	Vaak	1 (1,1)	0
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Pruritus	Vaak	1 (1,1)	0
Huiduitslag	Vaak	1 (1,1)	0
Bulleuze dermatitis	Vaak	1 (1,1)	0
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Rugpijn	Vaak	3 (3,2)	0
Spierspasmen	Vaak	2 (2,1)	0
Artralgie	Vaak	2 (2,1)	0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vermoeidheid	Zeer vaak	19 (20,2)	1 (1,1)
Perifeer oedeem	Vaak	3 (3,2)	0
Pyrexie	Vaak	2 (2,1)	0
Malaise	Vaak	1 (1,1)	0
Gelocaliseerd oedeem	Vaak	1 (1,1)	0

Multi-orgaandisfunctiesyndroom	Vaak	1 (1,1)	1 (1,1)
Zwelling	Vaak	1 (1,1)	0
Onderzoeken			
Aspartaataminotransferase verhoogd	Vaak	7 (7,4)	1 (1,1)
Alanine-aminotransferase verhoogd	Vaak	5 (5,3)	1 (1,1)
Gamma-glutamyltransferase verhoogd	Vaak	4 (4,3)	1 (1,1)
Gewicht verlaagd	Vaak	3 (3,2)	0
Alkalische fosfatase in het bloed verhoogd	Vaak	3 (3,2)	0
Creatinefosfokinase in het bloed verhoogd	Vaak	3 (3,2)	1 (1,1)
Plaatjstelling verlaagd	Vaak	2 (2,1)	0
Creatinine in het bloed verhoogd	Vaak	2 (2,1)	0
Lymfocytentelling verlaagd	Vaak	2 (2,1)	0
Wittebloedceltelling verlaagd	Vaak	2 (2,1)	1 (1,1)
Geconjugerd bilirubine verhoogd	Vaak	1 (1,1)	0
Procalcitonine verhoogd	Vaak	1 (1,1)	0

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verhoogde leverenzymen

Een verhoging van de ASAT, ALAT en GGT vond plaats tijdens de eerste maand van behandeling met belumosudil, waarna de incidentie afnam. Voor aanbevolen dosisaanpassingen na verhoging van leverenzymen, zie rubriek 4.2. Voor aanbevolen controle van leverenzymen, zie rubriek 4.4.

Hematologische reacties

Anemie (alle ernstgraden) kwam voor bij 12,5% van de patiënten en anemie van graad ≥ 3 bij 4,2% van de patiënten. Er waren geen consistente verschillen in de periode tot het eerste optreden van anemie tussen de dosisgroepen in de gecombineerde analyse. De hoogste incidentie van anemie was tussen 3 en 6 maanden. Het enige voorval van ernstige neutropenie deed zich voor op dag 253, d.w.z. ongeveer 8 maanden na het begin van de behandeling met belumosudil. Zie rubriek 4.2 voor dosisaanpassingen in geval van bijwerkingen.

Nierfunctiestoornis

Er waren geen verschillen in de frequentie van bijwerkingen bij patiënten met lichte en matige cGVHD wanneer beoordeeld werd op basis van normale nierfunctie, een lichte en een matige nierfunctiestoornis. Voor patiënten met ernstige cGVHD werd een hogere frequentie van bijwerkingen waargenomen bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een lichte nierfunctiestoornis of normale nierfunctie.

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring bij adolescenten. In totaal kregen drie adolescenten patiënten (2 in de groep die 200 mg eenmaal daags kreeg en 1 in de groep die 200 mg tweemaal daags kreeg) belumosudil in de KD025-213-studie. In het kader van post-marketing en compassionate use werden 112 adolescenten behandeld met belumosudil en werd er veiligheidsinformatie gerapporteerd. De vaakst gemelde bijwerkingen waren misselijkheid (4,6%) en hoofdpijn (2,8%). Het veiligheidsprofiel van belumosudil bij pediatrie patiënten (leeftijd ≥ 12 jaar) met cGVHD was qua type, aard en ernst consistent met het bekende veiligheidsprofiel bij volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen bekend antigif voor overdosering met belumosudil. Bij gezonde vrijwilligers werden enkelvoudige doses tot 1 000 mg toegediend met aanvaardbare verdraagbaarheid. In geval van overdosering moet de patiënt worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van bijwerkingen en moeten onmiddellijk alle passende ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA48

Werkingsmechanisme

Belumosudil is een selectieve Rho-geassocieerde, coiled-coil-bevattende proteïne kinase-2 (ROCK2)-remmer die signalering in immuuncelfuncties en fibrotische paden medieert.

Farmacodynamische effecten

Cardiale elektrofysiologie

Bij 2,2 keer de maximale blootstelling van de goedgekeurde aanbevolen dosis verlengt belumosudil het QT-interval niet in klinisch relevante mate.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

KD025-213-studie

De KD025-213-studie was een gerandomiseerde, open-label, fase 2-studie in meerdere centra met belumosudil voor de behandeling van patiënten met cGVHD. De *intent-to-treat* (ITT) volwassen populatie omvatte 156 patiënten. Patiënten van 12 jaar of ouder kwamen in aanmerking voor de studie als zij 2 tot 5 voorafgaande behandelingslijnen met systemische therapie hadden gekregen en aanvullende behandeling nodig hadden. Patiënten die in aanmerking kwamen, kregen een stabiele dosis corticosteroiden gedurende twee weken voorafgaand aan deelname aan de studie. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd om belumosudil oraal te ontvangen in een dosis van 200 mg eenmaal daags of 200 mg tweemaal daags. Patiënten werden uitgesloten van de studie als hun bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$ waren; absolute neutrofielentelling $< 1,5 \times 10^9/l$; ASAT of ALAT $> 3 \times ULN$; totaal bilirubine $> 1,5 \times ULN$; QTc(F) > 480 ms; eGFR < 30 ml/min/1,73 m² of FEV1 $\leq 39\%$.

Belumosudil werd toegevoegd aan het voortgezet gebruik van standaard cGVHD-behandelingen zoals corticosteroiden, calcineurineremmers (CNI's, cyclosporine of tacrolimus), sirolimus, ECP en/of topische of inhalatietherapieën volgens de richtlijnen van de instelling als er een stabiele dosis of stabiel schema was bij opname in de studie. Voor cGVHD-opflakkingen waren tijdelijke verhogingen van de corticosteroidendosering toegestaan (tot 1 mg/kg/dag prednison equivalent) gedurende maximaal 6 weken. Een verhoogde dosis corticosteroiden gedurende > 6 weken, of meer dan 2 cGVHD-opflakkingen tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling met belumosudil evenals de start van een nieuwe systemische therapie voor cGVHD werden beschouwd als falen van de behandeling.

Van de volwassen patiënten in de arm die 200 mg eenmaal daags gebruikte (N=78), was de mediane leeftijd 53 jaar (bereik 21 tot 77 jaar), 63% was man en 85% was wit. De meerderheid (73%) van de patiënten had ernstige cGVHD en 81% van de patiënten was refractair op hun laatste systemische therapie voorafgaand aan deelname aan de studie. De betrokken organen bij de baseline waren de huid

(82%), gewrichten/fascie (77%), ogen (73%), longen (35%), mond (53%), slokdarm (30%), bovenste deel van het maag-darmstelsel (18%), onderste deel van het maag-darmkanaal (9%) en lever (13%). Eenenvijftig procent had vier of meer betrokken organen. De meest gebruikte systemische gelijktijdige therapieën die de patiënten op dag 1 van cyclus 1 in de KD025-213-studie kregen, waren corticosteroiden, CNI's (tacrolimus of cyclosporine), sirolimus, MMF en ECP. Het mediane aantal voorafgaande systemische cGVHD-behandelingslijnen was 3,0. In de studie werden ook 2 adolescente patiënten van 12 en 13 jaar opgenomen in de groep die 200 mg eenmaal daags kreeg.

Het primair werkzaamheidseindpunt, de totale respons (*overall response rate*, ORR), werd gedefinieerd als het percentage patiënten dat ofwel een complete respons (CR [resolutie van alle manifestaties in elk orgaan of op elke plaats]) of een partiële respons (PR [verbetering in ten minste één orgaan of op ten minste één plaats zonder progressie in een ander orgaan of op een andere plaats]) bereikte bij elke responsbeoordeling na de baseline-meting volgens de criteria van het NIH *Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD* van 2014. Secundaire eindpunten waren onder andere duur van de respons en tijd tot respons. Respons, inclusief complete respons werd bereikt in alle betrokken organen (huid, ogen, mond, slokdarm, bovenste deel van het maag-darmstelsel, onderste deel van het maag-darmstelsel, lever, longen en gewrichten/fascie). De ORR en belangrijke secundaire eindpunten worden weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Beste totale respons en andere werkzaamheidseindpunten, volwassen ITT-populatie

Variabele	Belumosudil 200 mg eenmaal daags (N = 78)
Totaal responspercentage (%)	73,1
95%-BI van ORR (%)	61,8; 82,5
Complete respons (%)	5,1
Partiële respons (%)	67,9
ORR op 6 maanden (%)	43,6
95%-BI van het ORR op 6 maanden	32,4; 55,3
#K-M duur van respons (primair), mediaan, weken (95%-BI)	23,9 (11,43; 50,43)
Tijd tot respons, mediaan, weken (bereik)	4,43 (3,7; 80,1)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; ORR (*overall response rate*) = totaal responspercentage; K-M = Kaplan-Meier; ITT = *intent-to-treat*

Opmerking: Afkapdatum gegevensverzameling: 2 september 2022

Opmerking: 2-zijdige, exacte BI van het ORR werd berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

Opmerking: De responderpopulatie werd gebruikt voor de duur van de respons en tijd tot respons. De percentages zijn berekend op basis van de ITT-populatie.

De duur van de respons (primair) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste respons tot verslechtering ten opzichte van de beste respons (bijv. van CR naar PR of van PR naar LR), de start van een nieuwe systemische behandeling of overlijden. ORR- gedefinieerd als het percentage proefpersonen dat op enig moment een complete respons (CR) of een partiële respons (PR) bereikt zonder nieuwe systemische therapie voor cGVHD volgens het 2014 NIH *Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD*, en zoals beoordeeld door de onderzoekers.

Pediatrische patiënten

In totaal werden 3 adolescente patiënten behandeld met belumosudil 200 mg eenmaal daags in de interventionele klinische studies en bij deze patiënten werd een respons op belumosudil waargenomen. De veiligheid en werkzaamheid van belumosudil bij adolescenten van 12 tot 18 jaar worden ondersteund door gegevens uit studie KD025-213.

In de KD025-213-studie werden twee adolescente patiënten behandeld met belumosudil 200 mg eenmaal daags. Eén ervan bereikte een PR. De responder vertoonde een tijd tot respons (*time to response*, TTR) van 53 dagen en een duur van respons (*duration of response*, DOR) van 820 dagen.

Op basis van farmacokinetische populatiemodellering wordt verwacht dat de werkzaamheid en veiligheid vergelijkbaar zijn bij adolescenten en volwassen patiënten.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met belumosudil in één of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met cGVHD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke goedkeuring

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De mediane T_{max} van belumosudil in de verschillende studies was ongeveer 3 uur. Na een enkelvoudige orale dosis van 200 mg belumosudil was de gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid (% variatiecoëfficiënt) 64% (17%).

Effecten van voedsel

Bij gezonde proefpersonen verhoogde de toediening van een enkele dosis van 200 mg belumosudil met een vetrijke en calorierijke maaltijd (800 tot 1000 kilocalorieën met ongeveer 50% van de totale calorische inhoud van de maaltijd uit vet) de C_{max} van belumosudil tot 2,25 keer de C_{max} -waarde na nuchtere toediening en de AUC tot 2 keer de AUC-waarde na nuchtere toediening. De mediane T_{max} was vertraagd met 0,5 uur.

Op basis van farmacokinetische populatiemodellering was de gemiddelde steady-state AUC (% variatiecoëfficiënt) bij patiënten met cGVHD die eenmaal daags 200 mg toegediend kregen met voedsel 18 800 (33%) $\mu\text{ng/ml}$; de gemiddelde steady-state C_{max} was 2 230 (31%) ng/ml . Met eenmaaldaagse toediening werden steady-state concentraties van belumosudil bereikt met een accumulatieverhouding van 1,2.

Distributie

Op basis van farmacokinetische populatiemodellering werd de farmacokinetiek beschreven door een twee compartimentenmodel met een gemiddelde distributiehelfwaardetijd van 1,57 uur (78%). Voor belumosudil was het gemiddeld (% variatiecoëfficiënt, CV) schijnbaar distributievolume van het centrale compartiment 35,8 l (93%). Bij *in-vitro*-preparaten bedroeg de binding aan humaan serumalbumine 99,9% en de binding aan humaan α 1-zuurglycoproteïne 98,6%.

Biotransformatie

Op basis van *in-vitro*-beoordeling was CYP3A4 de overheersende CYP-isovorm die verantwoordelijk was voor het metabolisme van belumosudil, terwijl CYP2C8, CYP2D6 en UGT1A9 in mindere mate hebben bijgedragen.

Eliminatie

Resultaten van farmacokinetische modellering bij cGVHD-patiënten toonden aan dat de gemiddelde eliminatiehelfwaardetijd van belumosudil (% variatiecoëfficiënt, CV) 32,9 uur (15%) was. De gemiddelde schijnbare klaring van belumosudil bij patiënten (% CV) was 12,5 l/u (38%).

De resultaten van het humaan massabalansonderzoek gaven aan dat fecale uitscheiding de belangrijkste uitscheidingsroute is (85% van de dosis). Van de hoeveelheid die in de feces werd teruggevonden, was 30% onveranderd belumosudil. Minder dan 5% van de dosis werd teruggevonden in de urine.

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan belumosudil (C_{\max} en AUC) lijkt bij gezonde personen iets groter te zijn dan dosisproportioneel over het dosisbereik van 20 tot 500 mg eenmaal daags, maar minder dan dosisproportioneel voor doses boven 500 mg. Bij patiënten met cGVHD is de toename van de blootstelling tussen 200 en 400 mg ongeveer proportioneel.

Speciale populaties

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse werden er geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van belumosudil waargenomen met betrekking tot leeftijd (20 tot 77 jaar), ras, gender of gewicht (38,6 tot 143 kg).

Nierfunctiestoornis

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van belumosudil waargenomen bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. Ernstige nierfunctiestoornis werd niet onderzocht.

Leverfunctiestoornis

Tabel 4 toont de veranderingen in belumosudilblootstelling na een enkele dosis van 200 mg belumosudil bij personen met verschillende graden van leverfunctiestoornis, gebaseerd op de Child-Pugh-score, zonder lever-GVHD ten opzichte van personen met een normale leverfunctie.

Tabel 4: Effect van verschillende graden van leverfunctiestoornis op de blootstelling aan belumosudil

Categorie leverfunctiestoornis	Veranderingen in de belumosudilblootstelling bij personen met verminderde leverfunctie in vergelijking met personen met een normale leverfunctie			
	Totale (vrije + gebonden) concentraties		Vrije concentraties	
	C_{\max}	AUC	C_{\max}	AUC
Licht (Child-Pugh A)	1,2-voudige toename	1,4-voudige toename	14% afname	19% afname
Matig (Child-Pugh B)	6% afname	1,5-voudige toename	12% afname	1,4-voudige toename
Ernstig (Child-Pugh C)	1,3-voudige toename	4,2-voudige toename	5,4-voudige toename	16-voudige toename

Pediatrische patiënten

Er werden geen tekenen van farmacokinetische verschillen waargenomen bij drie adolescentie patiënten van wie beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar waren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies met herhaalde doses werd toxiciteit waargenomen bij gemiddelde belumosudilplasmaconcentratieniveaus die lager waren dan of vergelijkbaar waren met de verwachte blootstelling bij de mens. In studies naar reproductietoxiciteit werd toxiciteit waargenomen onder de te verwachten blootstelling bij de mens.

Er werd tijdens *in-vitro*- en *in-vivo*-studies geen bewijs gevonden van speciaal gevaar voor de mens op het gebied van veiligheidsfarmacologie of genotoxiciteit.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

In studies met herhaalde orale dosering bij ratten en honden omvatten de waargenomen bijwerkingen bij één of beide diersoorten toxiciteiten in het maag-darmstelsel (emesis, losse ontlasting en/of abnormale zwarte inhoud, toename van speekselvorming), de lever (gestegen leverenzymen, hypertrofie/verhoogd orgaangewicht, en cholestase/ontsteking), de nieren (verhoogd bloed-ureumstikstof, tubulaire veranderingen, pigmentatie, intracellulaire eiwitdruppels in het epitheel), bloed en het lymfestelsel (regeneratieve anemie, lymfocytendepletie in de milt en thymus) en het voortplantingsstelsel.

Aantasting van de vruchtbaarheid

Bij mannelijke ratten en honden waren de toxiciteiten onder andere een lager gewicht van de epididymis en testes, gepaard gaande met abnormale spermabevingingen zoals multifocale bilaterale degeneratie van spermatozoïden in de epididymis en testes en multinucleaire spermatiden in de testes, verminderde beweeglijkheid en verminderd aantal zaadcellen; in de studies met herhaalde dosering waren de veranderingen omkeerbaar bij honden maar niet volledig omkeerbaar bij ratten.

Bij vrouwelijke ratten werd een lager uterusgewicht waargenomen dat gepaard ging met uterus-/cervixhypoplasie en een verminderde folliculaire ontwikkeling in de eierstokken gerelateerd aan een ongunstige afname van het lichaamsgewicht. Deze veranderingen waren omkeerbaar.

Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit

Bijwerkingen bij vrouwelijke ratten (behandeld met belumosudil of onbehandeld maar gepaard met behandelde mannetjes) omvatten toegenomen pre- en postimplantatieverliezen van de vrucht, een verminderd aantal levensvatbare embryo's en foetale misvormingen, waaronder afwezigheid van anus en staart, omphalocoele en koepelvormige kop.

Bij konijnen werden maternale toxiciteit en embryofoetale ontwikkelingseffecten (waaronder spontane abortus, toegenomen verlies na implantatie, verminderd percentage levende foetussen en verminderd foetaal lichaamsgewicht en skeletale/uitwendige misvormingen) waargenomen.

Carcinogeniciteit

Er werden geen carcinogene effecten gemeld bij transgene muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Hympromellose
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Tabletomhulling

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hogedichtheidpolyethyleen (*High-density polyethylene*, HDPE) met een moeilijk door kinderen te openen sluiting van polypropyleen en een droogmiddel met silicagel.

Verpakkingsgrootte: 28 of 30 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van Rezurock bij volwassen en pediatrische patiënten (12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg) met cGVHD te bevestigen wanneer andere geneesmiddelen, goedgekeurd voor gebruik bij cGVHD, een beperkt klinisch voordeel bieden of niet geschikt zijn, dient de vergunninghouder de definitieve resultaten in te dienen van studie EFC22965, een gerandomiseerde, open-label, multicenter fase III-studie van belumosudil tegenover best beschikbare therapie (BAT, <i>best available therapy</i>) volgens een overeengekomen protocol.	KW4 2029

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

REZUROCK 200 mg filmomhulde tabletten
belumosudil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat belumosudilmesilaat equivalent aan 200 mg belumosudil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet doorslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rezurock 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

REZUROCK 200 mg filmomhulde tabletten
belumosudil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat belumosudilmesilaat equivalent aan 200 mg belumosudil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

Rezurock 200 mg filmomhulde tabletten belumosudil

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rezurock en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rezurock en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rezurock bevat de werkzame stof belumosudil. Rezurock hoort bij een groep geneesmiddelen die immunosuppressiva worden genoemd.

Rezurock wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen (12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minimaal 40 kg) die de chronische “graft-versus-host-ziekte” (GVHD) (donor-versus-gastheer-ziekte) hebben als andere behandelingen weinig helpen, niet geschikt zijn of als er geen andere behandelingen meer mogelijk zijn.

Chronische GVHD kan weken tot maanden ontstaan nadat u een beenmergtransplantatie of stamceltransplantatie (cellen die alle bloedcellen maken) heeft gehad. De cellen die door de donor (de “graft”) worden getransplanteerd, vallen het lichaam (de gastheer, “host”) aan. Dat veroorzaakt een ontsteking en schade aan verschillende organen zoals de huid, de lever of het spijsverteringsstelsel.

De werkzame stof in Rezurock, belumosudil, werkt door een enzym (eiwit) dat ROCK2 heet te remmen. ROCK2 is betrokken bij de werking van uw afweersysteem (de natuurlijke verdediging van het lichaam). Dit vermindert de ontsteking en verdere schade aan de organen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor belumosudil of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- als u zwanger bent of borstvoeding geeft
- als u ernstige leverproblemen heeft buiten lever GVHD

Weet u niet zeker of de punten hierboven voor u gelden? Praat dan met uw arts of apotheker voordat u Rezurock gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als u:

- zwanger bent of van plan bent zwanger te worden, omdat Rezurock schade kan veroorzaken aan uw ongeboren baby (zie rubriek “Zwangerschap, borstvoeding, vruchtbaarheid en anticonceptie”).
- borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven, omdat Rezurock mogelijk ernstige bijwerkingen kan veroorzaken bij een kind dat borstvoeding krijgt (zie rubriek “Zwangerschap, borstvoeding, vruchtbaarheid en anticonceptie”).
- leverproblemen heeft. U moet bloedonderzoeken laten doen voor en tijdens de behandeling met Rezurock, waaronder testen om te controleren hoe goed uw lever werkt.
- andere geneesmiddelen gebruikt (zie rubriek “Andere geneesmiddelen en Rezurock”).

Kinderen

Geef Rezurock niet aan kinderen jonger dan 12 jaar of met een lichaamsgewicht lager dan 40 kg. Rezurock is niet onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rezurock nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Rezurock kan invloed hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken. Andere geneesmiddelen kunnen ook invloed hebben op de manier waarop Rezurock werkt.

Vertel het uw arts vooral als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt. Misschien moet uw arts de dosering van deze geneesmiddelen of de dosering van Rezurock veranderen.

De volgende geneesmiddelen kunnen ervoor zorgen dat Rezurock minder goed werkt door de hoeveelheid Rezurock in het bloed te verminderen:

- rifampine (gebruikt voor tuberculose),
- protonpompremmers zoals omeprazol of rabeprazol (gebruikt om de aanmaak van zuur in de maag te verminderen),
- andere maagzuurremmers (gebruikt om de aanmaak van zuur in de maag te verminderen).

Rezurock kan het risico op bijwerkingen door deze geneesmiddelen verhogen door de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in het bloed te verhogen:

- statines zoals rosuvastatine (gebruikt om cholesterol te verlagen),
- dabigatran (gebruikt om de vorming van bloedpropjes in het lichaam te voorkomen),
- raltegravir (voor hiv),
- sirolimus of tacrolimus (gebruikt om graft-verus-host ziekte te voorkomen).

Weet u niet zeker of een van de punten hierboven voor u geldt? Neem dan contact op met uw arts voordat u Rezurock gebruikt.

Terwijl u Rezurock gebruikt, mag u nooit met een nieuw geneesmiddel beginnen zonder eerst uw arts om advies te vragen. Hierbij horen geneesmiddelen op voorschrift, geneesmiddelen die u zelf kunt kopen (geneesmiddelen zonder voorschrift) en kruidengeneesmiddelen of alternatieve geneesmiddelen.

Houd een lijst bij van alle geneesmiddelen die u gebruikt om aan uw arts en apotheker te laten zien wanneer u een nieuw geneesmiddel krijgt.

Waarop moet u letten met eten?

Rezurock moet met eten worden ingenomen. Zie rubriek 3.

Zwangerschap, borstvoeding, vruchtbaarheid en anticonceptie

Vertel het uw arts meteen als u zwanger bent, denkt dat u zwanger bent of als u borstvoeding geeft. Bent u van plan om zwanger te worden? Vraag dan uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Gebruik Rezurock niet tijdens de zwangerschap, omdat Rezurock schadelijk kan zijn voor uw ongeboren baby. Uw arts controleert of u zwanger bent voordat u met de behandeling begint. Als u zwanger wordt terwijl u Rezurock gebruikt, neem dan meteen contact op met uw arts.

Anticonceptie

Bent u een vrouw bent die zwanger kan worden? Dan controleert uw arts of u zwanger bent voordat u met de behandeling met Rezurock begint. Dit komt omdat Rezurock schade kan veroorzaken aan een ongeboren baby. Gebruik een betrouwbare en heel goed werkende anticonceptiemethode (middelen om te zorgen dat u niet zwanger wordt) tijdens uw behandeling met Rezurock en nog minimaal 1 week lang na de laatste dosis.

Bent u een man met een partner die zwanger kan worden? Dan mag uw partner niet zwanger worden terwijl u Rezurock gebruikt. Gebruik een goed werkende anticonceptiemethode tijdens uw behandeling met Rezurock en nog minimaal 1 week lang na de laatste dosis.

Praat met uw arts over welke anticonceptiemethoden geschikt zijn voor u tijdens uw behandeling met Rezurock.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Rezurock en nog minimaal 1 week lang na de laatste dosis. Rezurock kan schadelijk zijn voor een kind dat borstvoeding krijgt.

Vruchtbaarheid

Uit studies bij dieren is gebleken dat Rezurock tijdelijke onvruchtbaarheid kan veroorzaken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Voelt u zich moe of duizelig na het gebruik van Rezurock? Dan mag u niet rijden of machines gebruiken.

Rezurock bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Neem Rezurock altijd precies in zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering voor volwassenen en jongeren (12 jaar of ouder en een lichaamsgewicht van minimaal 40 kg) is 1 tablet (waar 200 mg belumosudil in zit) 1 keer per dag oraal (via de mond) in te nemen op hetzelfde tijdstip elke dag.

Slik de tablet heel door met een glas water en bij het eten.

Uw arts kan uw dosis Rezurock verhogen als u ook bepaalde andere geneesmiddelen gebruikt die invloed kunnen hebben op hoe belumosudil werkt.

Uw arts kan u vragen om een tijdje of helemaal te stoppen met het gebruiken van Rezurock. Dat hangt af van hoe goed u de behandeling verdraagt.

Duur van de behandeling

Ga door met de behandeling totdat uw arts u zegt dat u moet stoppen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel Rezurock heeft gebruikt, vertel dit dan aan uw arts of ga meteen naar het ziekenhuis dat het dichtst bij u in de buurt is. Neem de verpakking van dit geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis Rezurock vergeet, neem deze dan op dezelfde dag in zodra u zich dat herinnert. Doet dit alleen als:

- u 1 keer per dag Rezurock inneemt en het minder dan 12 uur geleden is sinds u uw dosis moest innemen,
- u 2 keer per dag Rezurock inneemt en het minder dan 6 uur geleden is sinds u uw dosis moest innemen.

Neem, na het innemen van de vergeten dosis, uw volgende dosis Rezurock op het tijdstip dat u dat normaal zou doen.

Als u een dosis Rezurock vergeet, mag u deze niet innemen als:

- u 1 keer per dag Rezurock inneemt en het meer dan 12 uur geleden is sinds u uw dosis moest innemen,
- u 2 keer per dag Rezurock inneemt en het meer dan 6 uur geleden is sinds u uw dosis moest innemen.

Sla in deze gevallen de vergeten dosis over en neem uw volgende dosis Rezurock op het tijdstip dat u dat normaal zou doen.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u ziek bent na het gebruik van Rezurock

Moet u overgeven na het innemen van Rezurock? Neem dan geen extra dosis Rezurock. Neem uw volgende dosis Rezurock op het gebruikelijke tijdstip in.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn.

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts meteen als u een van de volgende vaak voorkomende ernstige bijwerkingen krijgt (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Hoesten, pijn op de borst, benauwd zijn, koorts. Dit kunnen tekenen zijn van longontsteking.
- Het gevoel niet goed te kunnen ademen of denken. Dit kunnen tekenen zijn van hypoxie (te weinig zuurstof).
- Ontsteking onder uw huid. Dit kunnen tekenen zijn van cellulitis (wondroos).
- Buikpijn, diarree, koorts. Dit kunnen tekenen zijn van een infectie van de dikke darm.
- Ontsteking die de oogleden en de huid eromheen beschadigt. Dit kunnen tekenen zijn van periorbitale cellulitis.
- Koorts, rillingen en lage bloeddruk. Dit kunnen tekenen zijn van een infectie in uw bloed (stafylokokkenbacteriëmie).
- Verkoudheid, neusinfectie of keelinfectie (infectie van de bovenste luchtwegen)

- Benauwd zijn en pijn op de borst. Dit kunnen tekenen zijn van een longembolie (een bloedklonter in een bloedvat in de longen).
- Diarree
- Misselijk zijn
- Zweertjes op uw tong die niet genezen. Dit kan betekenen dat er ongewone cellen (die kwaadaardig kunnen worden) zijn. Deze kunnen tekenen zijn van tongdysplasie.
- Overgeven
- Zich erg zwak voelen, overgeven, koorts, rillingen, in de war zijn, snelle hartslag. Deze klachten kunnen komen doordat 2 of meer van uw organen die uw lichaam ondersteunen niet meer goed werken (multiorgaandisfunctiesyndroom).

Andere bijwerkingen

Andere mogelijke bijwerkingen zijn onder andere de bijwerkingen die hieronder worden genoemd. Als deze bijwerkingen ernstig worden, vertel dit dan aan uw arts.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoofdpijn
- Extreme vermoeidheid

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Te weinig rode bloedcellen (bloedarmoede)
- Uw schildklier werkt te langzaam (hypothyreoïdie)
- Minder zin in eten
- Te veel suiker in uw bloed (hyperglykemie)
- Te weinig fosfaat in het bloed (hypofosfatemie)
- Te veel vet in het bloed (hyperlipidemie)
- Beschadiging van zenuwen in de armen en benen (perifere neuropathie)
- Duizelig zijn
- Een tintelend, prikkelend of doof gevoel (paresthesie)
- Te hoge bloeddruk (hypertensie)
- Opeens benauwd zijn of moeite met ademen (dyspneu)
- Hoesten
- Verstopping
- Buikpijn
- Zwelling van de buik
- Vervelend gevoel in de buik
- Rugpijn
- Spierspasmen (een spier beweegt zonder dat u dat wilt. Dit kan pijn doen.)
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Zwelling, vooral van de enkels en voeten (perifeer oedeem)
- Koorts
- Abnormale leverfunctietest
- Gewichtsverlies
- Te veel creatine fosfokinase in het bloed. Dat is een enzym (eiwit) dat in het bloed wordt afgegeven wanneer een spier is beschadigd
- Te weinig van het aantal cellen die het bloed helpen stollen (bloedplaatjes)
- Te veel creatinine in het bloed. Dit is een teken dat nierproblemen erger zijn geworden
- Te weinig lymfocyten in het bloed. Dat is een soort witte bloedcellen
- Te weinig witte bloedcellen
- Buikpijn, diarree, koorts. Dit kunnen tekenen zijn van een ontsteking van de maagwand en darmwand
- Ontsteking van de neus en keel
- Infectie van de bijholten (sinussen)
- Hoofdpijn (migraine)
- Lage bloeddruk
- Jeuk
- Huiduitslag

- Ontsteking van de huid met grote blaren (bulleuze dermatitis)
- U voelt zich niet lekker (malaise)
- Plaatselijke zwelling
- Geel worden van de huid en ogen (verhoogd geconjugeerd bilirubine)
- Te veel procalcitonine. Dat is een eiwit in het bloed dat kan duiden op een infectie.

Uw arts kan uw dosis Rezurock veranderen, tijdelijk stoppen of de behandeling met Rezurock helemaal stoppen als u sommige bijwerkingen heeft.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles na “EXP.” Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is belumosudil (als mesilaat). Elke tablet bevat 200 mg belumosudil.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern: microkristallijne cellulose, hypromellose, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide.

Tabletomhulling: polyvinylalcohol (E1203), titaniumdioxide (E171), macrogol (E1521), talk (E553b), geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Rezurock eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rezurock filmomhulde tabletten zijn lichtgele tot gele, ovaalvormige tabletten met “KDM” op één zijde en “200” op de andere zijde.

Rezurock is te krijgen in een plastic fles met een sluiting die moeilijk te openen is voor kinderen in een verpakkingsgrootte van 28 of 30 filmomhulde tabletten. De fles bevat een droogmiddelpakket.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.