

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rezurock 200 mg filmdrasjerte tablett

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder belumosudilmesylat, tilsvarende 200 mg belumosudil.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Svakt gul til gul oval tablett merket med «KDM» på den ene siden og «200» på den andre siden, med en dimensjon på 7,4 × 14,8 mm.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Rezurock er indisert til behandling av voksne og barn (12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg) med kronisk transplantat-mot-vert-sykdom (chronic graft versus host disease - cGVHD) når andre behandlingsalternativer gir begrenset klinisk nytte, ikke er egnet eller er uttømt.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal igangsettes og overvåkes av leger med erfaring i behandling av cGVHD.

#### Dosering

Anbefalt dose er 200 mg én gang daglig. Dosen tas oralt én gang daglig sammen med et måltid.

Behandling er anbefalt inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Fullstendig blodtelling og leverfunksjonstester må utføres før oppstart av behandling (se pkt. 4.4). Oppstart av belumosudil hos pasienter med blodplatetall  $< 50 \times 10^9/l$  eller absolutt nøytrofiltall  $< 1,5 \times 10^9/l$  bør være basert på nøye overvåking av laboratorieverdier og klinisk vurdering.

#### *Dosejustering på grunn av bivirkninger*

Leverfunksjonstester må utføres minst månedlig i løpet av hele behandlingsforløpet (se pkt. 4.4).

Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger er vist i tabell 1.

**Tabell 1: Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger**

Bivirkning	Alvorlighetsgrad*	Dosejustering
Levertoksisitet	Grad 3 ALAT eller ASAT ( $> 5$ til $20 \times$ ULN) eller grad 2 bilirubin ( $> 1,5$ til $3 \times$ ULN)	Stopp behandling midlertidig, inntil bedring til $\leq$ grad 1. Gjenoppta deretter med anbefalt dose belumosudil og overvåk laboratorietester for toksisitet.
	Grad 4 ALAT eller ASAT ( $> 20 \times$ ULN) eller grad $\geq 3$ bilirubin ( $> 3 \times$ ULN)	Seponer behandlingen permanent.
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3	Stopp behandling midlertidig, inntil bedring til $\leq$ grad 1. Gjenoppta deretter med anbefalt dose belumosudil og overvåk for toksisitet.
	Grad 4	Seponer behandlingen permanent.

ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; ULN = øvre grense for normalverdi

\*Grad 1 er mild, grad 2 er moderat, grad 3 er alvorlig, grad 4 er livstruende. Grader av toksisitet er i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03)

#### *Dosejustering på grunn av legemiddelinteraksjon*

Sterke CYP3A4-induktorer og protonpumpehemmere reduserer eksponeringen for belumosudil (se pkt. 4.5).

#### *Sterke CYP3A-induktorer*

Den anbefalte dosen er 200 mg to ganger daglig sammen med et måltid ved samtidig administrering med sterke CYP3A-induktorer.

#### *Protonpumpehemmere*

Den anbefalte dosen er 200 mg to ganger daglig sammen med et måltid ved samtidig administrering med protonpumpehemmere.

#### Forsinket eller glemt dose

Ved forsinket eller glemt dose:

Dosen skal tas så raskt som mulig på samme dag dersom:

- det er 12 timer eller mindre siden en dose på 200 mg ble glemt, ved dosering én gang daglig ELLER
- det er 6 timer eller mindre siden en dose på 200 mg ble glemt, ved dosering to ganger daglig (se pkt. 4.5).

Den vanlige doseringsplanen gjenopptas for den neste dosen.

Dosen skal ikke tas dersom:

- det er mer enn 12 timer siden en dose har blitt glemt, ved dosering én gang daglig ELLER
- det er mer enn 6 timer siden en dose har blitt glemt, ved dosering to ganger daglig (se pkt. 4.5).

Den vanlige doseringsplanen gjenopptas for den neste dosen.

Dersom en pasient kaster opp etter inntak av en dose, skal neste dose tas til vanlig tid.

Ved glemte doser skal pasienten instrueres til å ikke ta ekstra doser som erstatning for den glemte dosen.

## Spesielle populasjoner

### *Nedsatt leverfunksjon*

Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) uten lever-GVHD er kontraindisert (se pkt. 4.3). Bruk hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) uten lever-GVHD er ikke anbefalt (se pkt. 5.2).

Dosejustering anbefales ikke ved administrering av belumosudil til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering anbefales ikke hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min).

Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) eller for pasienter med terminal nyresykdom som får dialyse (se pkt. 5.2). Pasienter bør nøye overvåkes med hensyn til sikkerhet og effekt under behandlingen med belumosudil.

### *Eldre pasienter ( $\geq 65$ år)*

Ingen ytterligere dosejusteringer er anbefalt hos eldre pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Rezero hos pediatriske pasienter under 12 år og med en kroppsvekt under 40 kg har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelig.

## Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

De filmdrasjerte tablettene skal svelges hele med vann til omtrent samme tidspunkt hver dag og sammen med et måltid (se pkt. 5.2).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) uten lever-GVHD (se pkt. 5.2).

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Kvinner i fertil alder

Graviditetsstatus hos kvinner i fertil alder må bekreftes før oppstart av behandling med belumosudil og det må brukes svært sikker prevensjon under behandling med belumosudil og i minst én uke etter siste dose med belumosudil.

Dersom graviditet skulle oppstå under behandling med belumosudil, må en nytte-risikovurdering utføres individuelt med nøye rådgivning vedrørende potensiell risiko for fosteret (se pkt. 4.6). Pasienter må informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

### Mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder

Mens de tar belumosudil må mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder rådes til at deres kvinnelige partnere bør unngå å bli gravide, og om den potensielle risikoen for et foster.

Mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder må bruke svært sikker prevensjon under behandlingen med belumosudil og i én uke etter siste dose med belumosudil (se pkt. 4.6).

### Amming

Amming skal opphøre under behandling og i minst én uke etter siste dose med belumosudil (se pkt. 4.6).

### Fertilitet

Basert på testikulære funn og effekter på sperm som er sett under dyrestudier hos rotter og hunder kan belumosudil svekke fertiliteten hos menn (se pkt. 4.6).

### Levertoksisitet

Økninger i leverfunksjonstester ble sett i kliniske studier med belumosudil og forekom generelt tidlig under behandlingen. Deretter var forekomsten avtagende (se pkt. 4.8). Leverfunksjonstester må utføres før oppstart av behandling og overvåkes minst månedlig under behandlingen, og dosen må justeres ved toksisiteter av grad  $\geq 2$  (se pkt. 4.2).

### CYP3A4- og P-gp-substrater

Belumosudil er en hemmer av både CYP3A4 og P-gp. Samtidig administrering av belumosudil med legemidler som er substrater av både CYP3A4 og P-gp (f.eks. takrolimus, sirolimus) kan føre til økte konsentrasjoner av disse (se pkt. 4.5). Som følge av dette kan det være nødvendig med dosejusteringer i henhold til respektive preparatomtaler. Nøyе terapeutisk legemiddelovervåking anbefales inntil steady-state er oppnådd.

### Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Effekten av CYP3A4-induktorer på belumosudil

Samtidig administrering av flere doser med rifampicin (en sterk CYP3A4-induktor) reduserte  $C_{\max}$  for belumosudil med 59 % og AUC med 72 %. Samtidig administrering av sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, johannesurt [*Hypericum perforatum*]) med belumosudil kan redusere eksponeringen for belumosudil, noe som kan redusere effekten. Samtidig administrering med sterke CYP3A4-induktorer er ikke anbefalt. Dersom samtidig administrering likevel er nødvendig, bør dosen med belumosudil økes til 200 mg to ganger daglig. Det er anbefalt å fortsette med 200 mg belumosudil én gang daglig innen 1 dag etter den siste administreringen av den sterke CYP3A4-induktoren.

Samtidig administrering av moderate CYP3A4-induktorer, som f.eks. efavirenz, forventes å ha en redusert effekt på belumosudil sammenlignet med sterke CYP3A4-induktorer. Samtidig administrering av moderate CYP3A4-induktorer med belumosudil kan redusere eksponeringen for belumosudil. Dosejustering er ikke anbefalt.

### Effekten av protonpumpehemmere på belumosudil

Samtidig administrering av flere doser med rabeprazol reduserte  $C_{\max}$  for belumosudil med 87 % og AUC med 80 %. Samtidig administrering av flere doser med omeprazol reduserte  $C_{\max}$  for belumosudil med 68 % og AUC med 47 %. Samtidig administrering av protonpumpehemmere med

belumosudil kan redusere eksponeringen for belumosudil, noe som kan redusere effekten. Dosen med belumosudil bør derfor økes til 200 mg to ganger daglig.

#### Effekten av andre magesyrereduserende legemidler på belumosudil

Samtidig administrering av belumosudil med magesyrereduserende legemidler (f.eks. H<sub>2</sub>-antagonister og antacida) andre enn protonpumpehemmere kan redusere eksponeringen for belumosudil. Dosejustering anbefales ikke. Det er anbefalt å ta belumosudil 2 timer før eller 12 timer etter magesyrereduserende legemidler.

#### Effekten av belumosudil på andre legemidler

Belumosudil er en hemmer av OATP1B1 og BCRP. Samtidig administrering av belumosudil (200 mg én gang daglig) økte AUC og C<sub>max</sub> for rosuvastatin (substrat av OATP1B1 og BCRP) med henholdsvis 4,4 ganger og 3,6 ganger. Samtidig administrering av belumosudil med substrater av OATP1B1 og BCRP, hvor konsentrasjonsendringer kan føre til alvorlige toksisiteter, er ikke anbefalt. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør dosen(e) med OATP1B1- og BCRP-substrater reduseres i henhold til den respektive preparatomtalen.

Belumosudil er en hemmer av P-gp. Samtidig administrering av belumosudil (200 mg én gang daglig) økte AUC og C<sub>max</sub> for dabigatran (P-gp-substrat) med henholdsvis 2,1 ganger og 2,4 ganger. Samtidig administrering av belumosudil med P-gp-substrater, hvor små konsentrasjonsendringer kan føre til alvorlige toksisiteter, er ikke anbefalt. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør dosen(e) med P-gp-substrater reduseres i henhold til den respektive preparatomtalen.

Belumosudil er en hemmer av UGT1A1. Samtidig administrering av belumosudil (200 mg én gang daglig) med raltegravir (UGT1A1-substrat) reduserte eksponeringen for raltegravirglukuronid med 40 %. Samtidig administrering av belumosudil med sensitive UGT1A1-substrater, hvor små konsentrasjonsendringer kan føre til alvorlige toksisiteter, er ikke anbefalt. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør dosen(e) med UGT1A1-substrater reduseres i henhold til den respektive preparatomtalen.

#### CYP1A2-, CYP2C19- og CYP3A4-substrater

*In vitro*-funn har vist at belumosudil er en reversibel og tidsavhengig hemmer av CYP1A2 og CYP3A4/5 og en tidsavhengig hemmer av CYP2C19.

Klinisk hemming av disse CYP-enzymene ved tilstedeværelse av belumosudil kan ikke utelukkes ved anbefalt dose på 200 mg én gang daglig. Samtidig administrering av belumosudil med sensitive substrater av disse enzymene, hvor små konsentrasjonsendringer kan føre til alvorlig toksisitet, er ikke anbefalt. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør substratdosen(e) reduseres i henhold til den respektive preparatomtalen.

#### Takrolimus og sirolimus

Belumosudil er en hemmer av både CYP3A4 og P-gp. Samtidig administrering av belumosudil med legemidler som er substrater av både CYP3A4 og P-gp (f.eks. takrolimus, sirolimus) kan føre til signifikant økte konsentrasjoner av disse. Nøye terapeutisk legemiddelovervåking anbefales inntil steady-state er oppnådd (se pkt. 4.4).

#### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Kvinner i fertil alder/prevensjonsmidler hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder bør bruke svært sikre prevensjonsmidler under behandling med belumosudil og i minst én uke etter siste dose med belumosudil (se pkt. 4.4 og 5.3).

Mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder må bruke svært sikre prevensjonsmidler under behandling med belumosudil og i én uke etter siste dose med belumosudil (se pkt. 4.4).

### Graviditet

Det foreligger ingen data fra bruk av belumosudil hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Rezurock er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3). Rezurock er ikke anbefalt hos kvinner i fertil alder som ikke bruker svært sikre prevensjonsmidler.

### Amming

Det er ikke kjent om belumosudil/metabolitter utskilles i morsmelk hos dyr eller mennesker. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming er kontraindisert (se pkt. 4.3) under behandling med Rezurock og i minst én uke etter den siste dosen (se pkt. 4.4).

### Fertilitet

Ingen data fra mennesker er tilgjengelige for å bestemme potensielle effekter av belumosudil på fertilitet hos kvinner og menn.

Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering av belumosudil hos rotter viste bivirkninger av generell toksisitet som viste seg som lav kroppsvekt, noe som kan føre til nedsatt fertilitet hos hunner (se pkt. 5.3).

Basert på testikulære funn og effekter på sperm observert i dyrestudier, kan belumosudil svekke fertiliteten hos menn (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Rezurock har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det kan forårsake fatigue eller svimmelhet (se pkt. 4.8). Bilkjøring og bruk av maskiner er ikke anbefalt for pasienter som opplever relaterte symptomer.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige bivirkningene var fatigue (20,2 %), diaré (12,8 %), kvalme (11,7 %), hodepine (10,6 %), oppkast (8,5 %), økt asparataminotransferase (ASAT) (7,4 %), økt alaninaminotransferase (ALAT) (5,3 %) og økt gammaglutamyltransferase (GGT) (4,3 %).

De mest vanlige bivirkningene av grad 3 eller 4 var pneumoni, hypoksi og diaré (2,1 % hver).

Alvorlige bivirkninger var pneumoni (2,1 %) og cellulitt, infeksjon i tykktarm, periorbital cellulitt, stafylokokkbakteriemi, øvre luftveisinfeksjon, hypoksi, lungeembolisme, diaré, kvalme, tungedysplasi, oppkast og multiorgandysfunksjonssyndrom (1,1 % hver).

Den mest vanlige bivirkningen som førte til seponering av behandling var kvalme (2,1 %).

Bivirkninger som førte til doseavbrudd forekom hos 14,9 % av pasientene og var kvalme (2,1 %) og gastroenteritt, infeksjon i tykktarm, periorbital cellulitt, pneumoni, økt ALAT, økt kreatininfosfokinase i blod, økt GGT, økt prokalsitonin, diaré, oppkast, fatigue, lungeembolisme, nøytropeni, artralgi, perifer nevropati og bulløs dermatitt (1,1 % hver).

Data på langtidsikkerhet utover 12 måneder viste at 13,8 % av pasientene i gruppen som fikk 200 mg én gang daglig opplevde å få minst en relatert bivirkning. De relaterte bivirkningene som ble hyppigst sett var diaré (4,3 %), øvre luftveisinfeksjoner (2,1 %), kvalme (2,1 %) og redusert vekt (2,1 %).

### Bivirkningstabell

Tabell 2 viser frekvenskategorien for bivirkninger som ble rapportert i alle åpne kliniske studier med belumosudil 200 mg én gang daglig hos 94 pasienter. Median behandlingsvarighet var 9,18 måneder (variasjonsbredde 0,46 til 83,75 måneder).

Frekvensene er definert ved bruk av følgende kategorier: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data). Innen hver organklasse er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 2: Bivirkninger**

Bivirkninger	Alle alvorlighetsgrader frekvenskategori	Alle grader (%)	Grad 3-4 (%)
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>			
Øvre luftveisinfeksjon	Vanlige	4 (4,3)	0
Pneumoni	Vanlige	2 (2,1)	2 (2,1)
Cellulitt	Vanlige	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastroenteritt	Vanlige	1 (1,1)	0
Infeksjon i tykktarm	Vanlige	1 (1,1)	0
Nasofaryngitt	Vanlige	1 (1,1)	0
Periorbital cellulitt	Vanlige	1 (1,1)	0
Sinusitt	Vanlige	1 (1,1)	1 (1,1)
Stafylokokkbakteriemi	Vanlige	1 (1,1)	0
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>			
Anemi	Vanlige	3 (3,2)	0
Nøytropeni	Vanlige	1 (1,1)	1 (1,1)
<b>Endokrine sykdommer</b>			
Hypotyreose	Vanlige	2 (2,1)	0
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>			
Redusert appetitt	Vanlige	6 (6,4)	1 (1,1)
Hyperglykemi	Vanlige	4 (4,3)	0
Hypofosfatemi	Vanlige	2 (2,1)	0
Hyperlipidemi	Vanlige	2 (2,1)	0

<b>Nevrologiske sykdommer</b>			
Hodepine	Svært vanlige	10 (10,6)	0
Perifer nevropati	Vanlige	4 (4,3)	0
Svimmelhet	Vanlige	2 (2,1)	0
Parestesi	Vanlige	2 (2,1)	0
Migrene	Vanlige	1 (1,1)	0
<b>Karsykdommer</b>			
Hypertensjon	Vanlige	2 (2,1)	1 (1,1)
Hypotensjon	Vanlige	1 (1,1)	1 (1,1)
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>			
Dyspné	Vanlige	6 (6,4)	1 (1,1)
Hoste	Vanlige	2 (2,1)	0
Hypoksi	Vanlige	2 (2,1)	2 (2,1)
Lungeembolisme	Vanlige	2 (2,1)	1 (1,1)
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>			
Kvalme	Svært vanlige	11 (11,7)	1 (1,1)
Diaré	Svært vanlige	12 (12,8)	2 (2,1)
Oppkast	Vanlige	8 (8,5)	1 (1,1)
Forstoppelse	Vanlige	5 (5,3)	1 (1,1)
Abdominalsmerte	Vanlige	2 (2,1)	0
Abdominal distensjon	Vanlige	2 (2,1)	0
Abdominalt ubehag	Vanlige	2 (2,1)	0
Tungedysplasi	Vanlige	1 (1,1)	0
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>			
Kløe	Vanlige	1 (1,1)	0
Utslett	Vanlige	1 (1,1)	0
Bulløs dermatitt	Vanlige	1 (1,1)	0
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>			
Ryggsmerter	Vanlige	3 (3,2)	0
Muskelspasmer	Vanlige	2 (2,1)	0
Artralgi	Vanlige	2 (2,1)	0
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>			
Fatigue	Svært vanlige	19 (20,2)	1 (1,1)
Perifert ødem	Vanlige	3 (3,2)	0
Feber	Vanlige	2 (2,1)	0
Malaise	Vanlige	1 (1,1)	0
Lokalisert ødem	Vanlige	1 (1,1)	0
Multiorgan dysfunksjonssyndrom	Vanlige	1 (1,1)	1 (1,1)
Hevelse	Vanlige	1 (1,1)	0

<b>Undersøkelser</b>			
Økt ASAT	Vanlige	7 (7,4)	1 (1,1)
Økt ALAT	Vanlige	5 (5,3)	1 (1,1)
Økt GGT	Vanlige	4 (4,3)	1 (1,1)
Redusert vekt	Vanlige	3 (3,2)	0
Økt ALP i blod	Vanlige	3 (3,2)	0
Økt CK i blod	Vanlige	3 (3,2)	1 (1,1)
Redusert trombocytall	Vanlige	2 (2,1)	0
Økt kreatinin i blod	Vanlige	2 (2,1)	0
Redusert lymfocytall	Vanlige	2 (2,1)	0
Redusert leukocytall	Vanlige	2 (2,1)	1 (1,1)
Økt konjugert bilirubin	Vanlige	1 (1,1)	0
Økt prokalsitonin	Vanlige	1 (1,1)	0

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Økte leverenzymmer*

ASAT, ALAT og GGT økte i løpet av den første måneden av behandling med belumosudil, deretter var forekomsten avtagende. For anbefalte dosejusteringer etter økninger i leverenzymmer, se pkt. 4.2. For anbefalt overvåking av leverenzymmer, se pkt. 4.4.

#### *Hematologiske bivirkninger*

Anemi (alle alvorlighetsgrader) forekom hos 12,5 % av pasientene og anemi av grad  $\geq 3$  forekom hos 4,2 % av pasientene. Det var ingen konsistente forskjeller i tid til første forekomst av anemi på tvers av dosegruppene i den samlede analysen. Den høyeste forekomsten av anemi var mellom 3 og < 6 måneder. Det ene tilfellet av alvorlig nøytropeni oppsto på dag 253, dvs. ca. 8 måneder etter oppstart av behandling med belumosudil. For dosejusteringer ved bivirkninger se pkt. 4.2.

### Nedsatt nyrefunksjon

Det var ingen forskjeller i hyppigheten av bivirkninger for pasienter med mild og moderat cGVHD ved evaluering basert på normal, lett nedsatt og moderat nedsatt nyrefunksjon. For pasienter med alvorlig cGVHD ble en høyere hyppighet av bivirkninger sett hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med lett nedsatt og normal nyrefunksjon.

### Pediatrik populasjon

Det er begrenset erfaring hos ungdommer. Totalt tre ungdommer (2 i gruppen som fikk 200 mg én gang daglig og 1 i gruppen som fikk 200 mg to ganger daglig) fikk belumosudil i studien KD025-213. Etter markedsføring og i compassionate use-programmer har 112 ungdommer fått behandling med belumosudil og rapportert sikkerhetsinformasjon. De hyppigst rapporterte bivirkningene var kvalme (4,6 %) og hodepine (2,8 %). Sikkerhetsprofilen til belumosudil hos pediatriske pasienter ( $\geq 12$  år) med cGVHD var, med hensyn til type, karakter og alvorlighetsgrad konsistent med den som er kjent hos voksne pasienter.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Det finnes ikke noe kjent antidot mot overdoser med belumosudil. Enkeltdoser på opptil 1 000 mg har blitt administrert med akseptabel tolerabilitet hos friske frivillige. I tilfelle overdose må pasienten overvåkes for tegn og symptomer på bivirkninger og alle egnede støttetiltak må iverksettes umiddelbart.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA48

#### Virkningsmekanisme

Belumosudil er en selektiv Rho-assosiert, coiled-coil-inneholdende proteinkinase-2 (ROCK2)-hemmer som medierer signalering i immuncellefunksjon og fibrotiske reaksjonsveier.

#### Farmakodynamiske effekter

##### *Hjerteelektrofysiologi*

Belumosudil øker ikke QT-intervallet i noen klinisk relevant grad ved 2,2-ganger den maksimale eksponeringen for den godkjente anbefalte dosen.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Studien KD025-213*

Studien KD025-213 var en åpen, fase 2 multisenterstudie med belumosudil til behandling av pasienter med cGVHD. Den voksne intent-to-treat (ITT)-populasjonen inkluderte 156 pasienter. Pasienter i alderen 12 år og eldre kunne inkluderes i studien dersom de tidligere hadde fått 2 til 5 linjer med systemisk behandling og trengte ytterligere behandling. Pasienter som oppfylte inklusjonskriteriene, fikk en stabil dose med kortikosteroider i to uker før de startet i studien. Pasientene ble randomisert 1:1 til å få belumosudil oralt 200 mg én gang daglig eller 200 mg to ganger daglig. Pasienter ble ekskludert fra studien dersom blodplatetallet var  $< 50 \times 10^9/l$ , absolutt nøytrofilitall var  $< 1,5 \times 10^9/l$ , ASAT eller ALAT var  $> 3 \times ULN$ , totalbilirubin var  $> 1,5 \times ULN$ , QTc(F) var  $> 480$  ms, eGFR var  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> eller FEV1 var  $\leq 39$  %.

Belumosudil ble gitt i tillegg til standardbehandlinger mot cGVHD slik som kortikosteroider, kalsineurinhemmere (CNIs, ciklosporin eller takrolimus), sirolimus, ekstrakorporal fotoferease (ECP) og/eller topikale eller inhalerte behandlinger i henhold til gjeldende institusjonelle retningslinjer dersom en stabil dose/doseregime var på plass ved oppstart i studien. Forbigående økninger i dosering av kortikosteroider (tilsvarende opptil 1 mg/kg/dag prednison) i opptil 6 uker var tillatt ved oppblussing av cGVHD. En økning i dosen av kortikosteroider i  $> 6$  uker eller mer enn 2 episoder med oppblussing av cGVHD i løpet av de første 6 månedene med belumosudilbehandling ble vurdert som behandlingssvikt, på samme måte som oppstart av en ny systemisk behandling av cGVHD.

Blant voksne pasienter som var inkludert i armen som fikk 200 mg én gang daglig (N = 78) var median alder 53 år (variasjonsbredde 21 til 77 år), 63 % var menn og 85 % var av europeisk opprinnelse. Majoriteten av pasientene (73 %) hadde alvorlig cGVHD-sykdom der 81 % av pasientene var refraktære til deres siste systemiske behandling før inklusjon i studien. Organene som var involvert ved baseline var hud (82 %), ledd/bindevev (77 %), øyne (73 %), lunger (35 %), munn (53 %), øsofagus (30 %), øvre gastrointestinaltrakt (GI) (18 %), nedre GI (9 %) og lever (13 %). 51 % av pasientene hadde fire eller flere organer involvert. De hyppigst brukte systemiske tilleggsbehandlingene som pasientene fikk på dag 1 i syklus 1 i KD025-213-studien var kortikosteroider, kalsineurinhemmere (takrolimus eller ciklosporin), sirolimus, mykofenolatmofetil og

ekstrakorporal fotoferease). Median antall tidligere behandlingslinjer med systemisk cGVHD-behandling var 3,0. Studien inkluderte også 2 ungdommer i alderen 12 og 13 år i armen som fikk 200 mg én gang daglig.

Det primære effektendepunktet samlet responsrate (ORR) ble definert som andelen av pasienter som oppnådde enten en komplett respons (CR [bedring i alle manifestasjoner i hvert organ eller sted]) eller delvis respons (PR [bedring i minst ett organ eller sted uten progresjon i noen andre organer eller steder]) ved enhver responsvurdering etter baseline, i henhold til 2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD. Sekundære endepunkter inkluderte varighet av respons og tid til respons. Responser, inkludert komplette responser, ble oppnådd på tvers av alle organer som var involvert (hud, øyne, munn, øsofagus, øvre-GI, nedre-GI, lever, lunger og ledd/bindevev). Resultater for samlet responsrate (ORR) og viktige sekundære endepunkter presenteres i tabell 3.

**Tabell 3: Beste samlede responsrate og andre effektresultater, voksen ITT-populasjon**

Variabel	Belumosudil 200 mg én gang daglig (N = 78)
Samlet responsrate (%)	73,1
95 % KI for ORR (%)	61,8, 82,5
Komplett respons (%)	5,1
Delvis repons (%)	67,9
ORR ved 6 måneder (%)	43,6
95 % KI av ORR ved 6 måneder (%)	32,4, 55,3
#K-M responsvarighet (primær), median, uker (95 % KI)	23,9 (11,43, 50,43)
Tid til respons, median, uker (variasjonsbredde)	4,43 (3,7, 80,1)

Forkortelser: KI = konfidensintervall, ORR = samlet responsrate, K-M = Kaplan-Meier, NR = ikke oppnådd, ITT = intent-to-treat

Merk: Data cut-off: 02. september 2022

Merk: 2-sidig, eksakt KI av ORR ble beregnet ved bruk av Clopper Pearson-metoden

Merk: Responderpopulasjonen ble brukt for responsvarighet og tid til respons. Prosentandelen er beregnet basert på antallet i ITT-populasjonen.

#Responsvarighet (primær) er definert som tiden fra første respons til forverring fra beste respons (f.eks. CR til PR, eller PR til LR), oppstart av ny systemisk behandling eller død.

ORR – definert som andel av pasienter som oppnådde komplett respons (CR) eller delvis respons (PR) på ethvert tidspunkt i fravær av ny systemisk behandling av cGVHD i henhold til 2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD, og som vurdert av utprøverne.

### Pediatrisk populasjon

Total 3 ungdommer ble behandlet med 200 mg belumosudil én gang daglig i de kliniske intervensjonsstudiene og det ble sett respons på belumosudil hos disse pasientene. Sikkerheten og effekten av belumosudil hos ungdom i alderen 12 til 18 år er støttet av evidens fra studien KD025-213.

I studien KD025-213, ble to ungdommer behandlet med belumosudil 200 mg én gang daglig. En av dem oppnådde en delvis respons. Responderen viste en tid til respons (TTR) på 53 dager og en responsvarighet (DOR) på 820 dager.

Ut ifra beregninger basert på bruk av farmakokinetisk modellering forventes effekten og sikkerheten å være lignende hos ungdom og voksne.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med belumosudil i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av kronisk transplantat-mot-vert-sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

## Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Median  $T_{max}$  for belumosudil på tvers av studier var ca. 3 timer. Etter en enkeltdose gitt oralt med 200 mg belumosudil var gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet (% variasjonskoeffisient) 64 % (17 %).

### *Effekt av mat*

Hos friske personer økte administreringen av en enkelt dose på 200 mg belumosudil sammen med et måltid med høyt fett- og kaloriinnhold (800 til 1 000 kilokalorier, hvor omtrent 50 % av det totale kaloriinnholdet kom fra fett)  $C_{max}$  for belumosudil med 2,25 ganger sammenlignet med administrering på fastende mage. AUC økte med 2 ganger sammenlignet med administrering på fastende mage. Median  $T_{max}$  ble forsinket med 0,5 timer.

Basert på farmakokinetisk populasjonsmodellering var gjennomsnittlig AUC ved steady-state (% variasjonskoeffisient) hos pasienter med cGVHD som fikk 200 mg én gang daglig administrert med mat 18 800 (33 %)  $\mu\text{ng/ml}$ ; gjennomsnittlig  $C_{max}$  ved steady-state var 2 230 (31 %)  $\text{ng/ml}$ . Med administrering én gang daglig ble steady-state-konsentrasjoner av belumosudil oppnådd med en akkumuleringsratio på 1,2.

### Distribusjon

Basert på farmakokinetisk populasjonsmodellering ble farmakokinetikken beskrevet med en tokompartimentmodell med en gjennomsnittlig distribusjonshalveringstid på 1,57 timer (78 %). Belumosudils gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient, CV) tilsynelatende distribusjonsvolum i det sentrale kompartimentet var 35,8 l (93 %). I *in vitro*-preparater var bindingen til humant serumalbumin 99,9 % og bindingen til humant  $\alpha$ 1-syre glykoprotein var 98,6 %.

### Biotransformasjon

Basert på *in vitro*-vurdering var CYP3A4 den dominerende CYP-isoformen som var ansvarlig for metabolismen av belumosudil, selv om CYP2C8, CYP2D6 og UGT1A9 bidro i mindre grad.

### Eliminasjon

Resultater fra farmakokinetiske populasjonsmodellering hos cGVHD-pasienter viste at belumosudils gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient, CV) eliminasjonshalveringstid var 32,9 timer (15 %). Belumosudils gjennomsnittlige tilsynelatende (% CV) clearance hos pasienter var 12,5 l/t (38 %).

Resultatene fra studie på human massebalanse indikerte at fekal utskillelse er den primære utskillelsesveien (85 % av dosen). Av dosen som ble gjenfunnet i feces, var 30 % uforandret belumosudil. Mindre enn 5 % av dosen ble gjenfunnet i urin.

### Linearitet/ikke-linearitet

Eksposering for belumosudil ( $C_{max}$  og AUC) ser ut til å være litt høyere enn doseproporsjonal i doseområdet 20 til 500 mg én gang daglig, men mindre enn doseproporsjonal for doser over 500 mg hos friske forsøkspersoner. Hos forsøkspersoner med cGVHD er eksponeringsøkningen mellom 200 og 400 mg tilnærmet proporsjonal.

### Spesielle populasjoner

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser ble det ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i belumosudils farmakokinetikk med hensyn til alder (20 til 77 år), etnisk opprinnelse, kjønn eller vekt (38,6 til 143 kg).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i belumosudils farmakokinetikk hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt studert.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Endringer i eksponering for belumosudil etter en enkeltdose på 200 mg belumosudil, hos personer med varierende grad av nedsatt leverfunksjon basert på Child-Pugh-score uten lever-GVHD, sammenlignet med personer med normal leverfunksjon, er vist i Tabell 4.

**Tabell 4: Effekt av varierende grad av nedsatt leverfunksjon på eksponering for belumosudil**

Nedsatt leverfunksjon, kategori	Endringer i eksponering for belumosudil hos personer med nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon			
	Totalkonsentrasjoner (fritt + bundet)		Konsentrasjoner - fritt	
	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>max</sub>	AUC
Lett (Child-Pugh A)	1,2-ganger økning	1,4-ganger økning	14 % reduksjon	19 % reduksjon
Moderat (Child-Pugh B)	6 % reduksjon	1,5-ganger økning	12 % reduksjon	1,4-ganger økning
Alvorlig (Child-Pugh C)	1,3-ganger økning	4,2-ganger økning	5,4-ganger økning	16-ganger økning

#### *Pediatrisk populasjon*

Det ble ikke observert tegn på ulikheter i farmakokinetikk hos tre ungdommer i henhold til begrensede farmakokinetiske data.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I studier med gjentatt dosering ble toksisitet observert ved gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonsnivåer av belumosudil lavere enn eller lignende den forventede eksponeringen hos mennesker. I reproduksjonstoksisitetsstudiene ble det observert toksisitet ved nivåer lavere enn den forventede eksponering hos mennesker.

Det ble ikke påvist tegn på spesiell risiko for mennesker vedrørende sikkerhetsfarmakologi eller gentoksisitet i *in vitro*- og *in vivo*-studier.

#### Toksisitet ved gjentatt dosering

I studier med gjentatt oral dosering hos rotter og hunder inkluderte de observerte bivirkningene i en eller begge arter toksisitet i mage-tarmkanalen (oppkast, løs avføring og/eller unormalt svart innhold, økt spyttsekresjon), leveren (forhøyede leverenzymmer, hypertrofi/økt organvekt og kolestase/inflammasjon), nyrene (økt blod-urea-nitrogen, tubulære endringer, pigmentering, intracellulære proteindråper i epitelet), det hemolymfoide systemet (regenerativ anemi, lymfocyttredsjon i milt og thymus) og reproduksjonssystemet.

### Nedsatt fertilitet

Hos hannrotter og -hunder inkluderte toksisiteten lavere epididymis- og testikkelvekt assosiert med unormale spermfunn som multifokale bilaterale spermatozoadegenereringer i epididymis og testikler, og flerkjernede spermatider i testiklene, redusert bevegelighet og antall spermier. I studiene med gjentatt dosering var endringene reversible hos hunder, men ikke fullstendig reversible hos rotter.

Hos hunnrotter ble det observert lavere livmorvekt som korrelerte med livmor-/livmorhalshypoplasi og redusert follikkelutvikling i eggstokker relatert til ugunstig reduksjon av kroppsvekt. Disse endringene var reversible.

### Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Bivirkninger hos hunnrotter (behandlet med belumosudil eller ubehandlet, men paret med behandlede hanner) inkluderte økt pre- eller post-implantasjonstap, redusert antall levedyktige embryoer og føtale misdannelser, inkludert fravær av anus og hale, omfalocoele og kuppelformet hode.

Hos kaniner ble det observert toksisitet hos mor og effekter på embryo-føtal utvikling (inkludert spontanabort, økt post-implantasjonstap, redusert prosentandel levende fostre, og redusert føtal kroppsvekt og skjelett-/eksterne misdannelser).

### Karsinogenisitet

Ingen karsinogene effekter ble rapportert hos transgene mus.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Hypromellose  
Krysskarmellosenatrium  
Magnesiumstearat  
Silika, kolloidal vannfri

#### Tablettdrasjering

Polyvinylalkohol (E 1203)  
Titandioksid (E 171)  
Makrogol (E 1521)  
Talkum (E 553b)  
Jernoksid, gult (E 172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med et barnesikret lokk av polypropylen og med silikagel som tørkemiddel.

Pakningsstørrelse: 28 eller 30 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK  
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

## **E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Forfallsdato</b>
For å bekrefte effekten og sikkerheten av Rezurock hos voksne og pediatriske pasienter (12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg) med cGVHD når andre legemidler godkjent for bruk ved cGVHD gir begrenset klinisk nytte eller ikke er egnet, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene for studie EFC22965, en randomisert, åpen, multisenter fase III-studie av belumosudil versus beste tilgjengelige behandling, i henhold til en avtalt protokoll.	4. kvartal 2029

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rezurock 200 mg filmdrasjerte tabletter  
belumosudil

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder belumosudilmesylat tilsvarende 200 mg belumosudil.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER**

Tørkemidlet skal ikke svelges.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/26/2015/001 28 tabletter  
EU/2/26/2015/002 30 tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rezurock 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rezurock 200 mg filmdrasjerte tabletter  
belumosudil

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder belumosudilmesyilat tilsvarende 200 mg belumosudil.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/26/2015/001 28 tabletter

EU/1/26/2015/002 30 tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Rezurock 200 mg filmdrasjerte tabletter** belumosudil

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Rezurock er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rezurock
3. Hvordan du bruker Rezurock
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rezurock
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Rezurock er og hva det brukes mot**

Rezurock inneholder virkestoffet belumosudil som tilhører en gruppe legemidler som kalles immunsuppressive midler.

Rezurock brukes til å behandle voksne og barn (i alderen 12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg) med kronisk transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) når andre behandlingsalternativer gir liten klinisk nytte, ikke er egnet eller ikke lenger gir effekt.

Kronisk GVHD kan oppstå uker til måneder etter du har gjennomgått en benmargstransplantasjon eller en stamcelletransplantasjon (transplantasjon av blodproduserende celler). Cellene som er transplantert fra donoren (transplantatet) angriper kroppen din (verten). Dette kan forårsake betennelse og skade på mange organer, slik som huden, leveren eller fordøyelsessystemet.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Rezurock**

##### **Bruk ikke Rezurock**

- dersom du er allergisk overfor belumosudil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid eller ammer
- dersom du har alvorlige leverproblemer uten lever-GVHD

Snakk med lege eller apotek før du tar Rezurock dersom du er usikker på om noen av tilstandene over gjelder for deg.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Rezurock dersom du:

- er gravid eller planlegger å bli gravid, ettersom Rezurock kan skade ditt ufødte barn (se avsnittet «Graviditet, amming, fertilitet og prevensjon»).

- ammer eller planlegger å amme, ettersom Rezurock potensielt kan gi alvorlige bivirkninger hos et barn som ammes (se avsnittet «Graviditet, amming, fertilitet og prevensjon»).
- har leverproblemer. Du må ta blodprøver før og under behandling med Rezurock, inkludert prøver for å overvåke hvor godt leveren din fungerer.
- bruker andre legemidler (se avsnittet «Andre legemidler og Rezurock»).

### **Barn**

Rezurock skal ikke gis til barn under 12 år eller med en kroppsvekt under 40 kg siden Rezurock ikke har vært undersøkt i denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og Rezurock**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Rezurock kan påvirke hvordan andre legemidler virker, og andre legemidler kan påvirke hvordan Rezurock virker.

Det er spesielt viktig å fortelle legen dersom du bruker noen av de følgende legemidlene, siden legen kan behøve å endre dosen av disse legemidlene eller dosen av Rezurock.

Følgende legemidler kan redusere virkningen av Rezurock ved å redusere mengden av Rezurock i blodet:

- Rifampin (brukes mot tuberkulose).
- Protonpumpehemmere slik som omeprazol eller rabeprazol (brukes til å redusere syreproduksjonen i magen).
- Andre legemidler som reduserer magesyre (brukes til å redusere syreproduksjonen i magen).

Rezurock kan øke risikoen for bivirkninger av følgende legemidler ved å øke mengden av disse legemidlene i blodet:

- Statiner slik som rosuvastatin (brukes til å senke kolesterolet).
- Dabigatran (brukes til å forhindre dannelsen av blodpropper i kroppen).
- Raltegravir (mot hiv).
- Sirolimus eller takrolimus (brukes for å forhindre transplantat-mot-vert-sykdom).

Snakk med lege før du bruker Rezurock dersom du er usikker på om noe av det over gjelder deg.

Mens du tar Rezurock, skal du aldri begynne med et nytt legemiddel uten å sjekke med lege først. Dette inkluderer legemidler på resept, reseptfrie legemidler og naturlegemidler eller alternative legemidler.

Ha en liste over alle legemidlene du bruker som du kan vise legen eller apoteket når du skal få et nytt legemiddel.

### **Inntak av Rezurock sammen med mat**

Rezurock må tas sammen med mat. Se avsnitt 3.

### **Graviditet, amming, fertilitet og prevensjon**

Si ifra til lege øyeblikkelig dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller dersom du ammer. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du planlegger å bli gravid.

### Graviditet

Du skal ikke ta Rezurock under graviditet fordi Rezurock kan skade ditt ufødte barn. Legen vil undersøke om du er gravid før behandlingen starter. Snakk med lege umiddelbart dersom du blir gravid mens du tar Rezurock.

## Prevensjon

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, vil legen undersøke om du er gravid før behandling med Rezurock starter. Dette er fordi Rezurock kan skade et ufødt barn. Du må bruke en pålitelig og svært sikker prevensjonsmetode under hele behandlingen med Rezurock og i minst én uke etter siste dose.

Hvis du er en mann med en partner som kan bli gravid, skal din partner unngå å bli gravid mens du tar Rezurock. Du må bruke en sikker prevensjonsmetode under hele behandlingen med Rezurock og i minst én uke etter siste dose.

Snakk med lege om hvilke prevensjonsmetoder som er egnet for deg under behandlingen med Rezurock.

## Amming

Du skal ikke amme under behandling med Rezurock og i minst én uke etter siste dose. Rezurock kan være skadelig for et barn som ammes.

## Fertilitet

Basert på dyrestudier kan Rezurock forårsake midlertidig infertilitet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Ikke kjør bil eller bruk maskiner dersom du opplever tretthet eller svimmelhet etter du har tatt Rezurock.

### **Rezurock inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker Rezurock**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen for voksne og ungdom (12 år og eldre og som veier minst 40 kg) er én tablett (200 mg belumosudil) én gang daglig oralt (tas via munnen) på samme tid hver dag.

Svelg tablettene hel med et glass vann og sammen med et måltid.

Det kan være at legen øker dosen du skal ta av Rezurock dersom du også tar visse andre legemidler som kan påvirke hvordan belumosudil virker.

Legen kan gi deg beskjed om å slutte å ta Rezurock for en periode eller stoppe behandlingen permanent, avhengig av hvor godt du tåler behandlingen.

### **Hvor lenge du skal bruke Rezurock**

Du skal fortsette behandlingen helt til legen sier du skal stoppe.

### **Dersom du tar for mye av Rezurock**

Ta umiddelbart kontakt med lege eller dra til nærmeste sykehus umiddelbart dersom du har tatt for mye Rezurock. Ta med deg legemiddelpakningen.

### **Dersom du har glemt å ta Rezurock**

Hvis du glemmer en dose Rezurock skal du ta den så snart du husker det samme dag, kun dersom:

- du tar Rezurock én gang daglig og det har gått mindre enn 12 timer siden dosen skulle vært tatt
- du tar Rezurock to ganger daglig og det har gått mindre enn 6 timer siden dosen skulle vært tatt

Etter å ha tatt den glemte dosen, ta neste dose av Rezurock til vanlig tid.

Hvis du glemmer en dose Rezurock skal du ikke ta den dersom:

- du tar Rezurock én gang daglig og det har gått mer enn 12 timer siden dosen skulle vært tatt
  - du tar Rezurock to ganger daglig og det har gått mer enn 6 timer siden dosen skulle vært tatt
- I disse tilfellene skal du ikke ta den glemte dosen, og ta neste dose Rezurock til vanlig tid.

Du skal ikke ta dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

#### **Dersom du kaster opp etter du har tatt Rezurock**

Dersom du kaster opp etter at du har tatt Rezurock skal du ikke ta en ny dose Rezurock. Ta neste dose Rezurock til vanlig tid.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen bivirkninger kan være alvorlige.

### **Alvorlige bivirkninger**

**Snakk med lege umiddelbart** hvis du opplever noen av følgende vanlige alvorlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Hoste, brystmerter, kortpustethet, feber. Dette kan være symptomer på lungebetennelse.
- Følelsen av å ikke kunne puste eller tenke ordentlig. Dette kan være symptomer på oksygenmangel (hypoksi).
- Betennelse i underhuden. Dette kan være symptomer på cellulitt.
- Magesmerter, diaré, feber. Dette kan være symptomer på infeksjon i tykktarmen.
- Betennelse i øyelokkene og i omkringliggende hud. Dette kan være symptomer på periorbital cellulitt.
- Feber, frysninger og lavt blodtrykk. Dette kan være symptomer på stafylokokkbakteriemi (en infeksjon i blodet).
- Vanlig forkjølelse, infeksjon i nese eller hals (øvre luftveisinfeksjon).
- Kortpustethet og brystmerter. Dette kan være symptomer på lungeembolisme (blodpropp i en blodåre i lungene).
- Diaré.
- Kvalme.
- Sår på tungen som ikke tilheles kan være et tegn på forekomst av unormale celler (som kan utvikle seg til kreft), Dette kan være symptomer på tungedysplasi.
- Oppkast.
- Følelse av å være veldig svak, oppkast, feber, frysninger, forvirring, rask hjerterytme. Dette kan være symptomer på at to eller flere av organsystemene dine ikke klarer å utføre nødvendige oppgaver i kroppen din (multiorgandysfunksjonssyndrom).

### **Andre bivirkninger**

Andre mulige bivirkninger inkluderer følgende som er listet nedenfor. Snakk med lege dersom disse bivirkningene blir alvorlige.

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Hodepine
- Ekstrem tretthet

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Lavt antall røde blodceller (anemi)
- Underaktiv skjoldbruskkjertel (hypothyreose)

- Redusert appetitt
- Høyt blodsukker (hyperglykemi)
- Lavt nivå av fosfater i blodet (hypofosfatemi)
- Høyt nivå av fett i blodet (hyperlipidemi)
- Nerveskade i armer og ben (perifer nevropati)
- Svimmelhet
- Følelse av nummenhet, prikking og stikking (parestesi)
- Høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Plutselig kortpustethet eller pustevansker (dyspné)
- Hoste
- Forstoppelse
- Magesmerter
- Oppblåst mage
- Ubehag i magen
- Ryggsmerter
- Muskelspasmer
- Leddsmerter (artragi)
- Hevelse, spesielt i ankler og føtter (perifert ødem)
- Feber
- Unormale leverfunksjonstester
- Redusert vekt
- Økning i nivåene av kreatinfosfokinase, et enzym (protein) som frigjøres i blodet når muskler blir skadet
- Redusert antall blodplater, komponenter som hjelper blodet å koagulere
- Økte nivåer av kreatinin, et tegn på forverring av nyreproblemer
- Redusert antall lymfocytter (en type hvite blodceller) i blodet
- Redusert antall hvite blodceller
- Magesmerter, diaré og feber. Dette kan være symptomer på gastroenteritt
- Betennelse i nesen og halsen
- Infeksjon i bihulene
- Migrenehodepine
- Lavt blodtrykk
- Kløe
- Utslett
- Betennelse i huden med store blemmer (bulløs dermatitt)
- Generell sykdomsfølelse (malaise)
- Lokal hevelse
- Gulfarging av huden og øynene (økt konjugert bilirubin)
- Økte nivåer av prokalsitonin, et protein i blodet som er en infeksjonsmarkør

Det kan være at legen må endre dosen din med Rezero, midlertidig stoppe behandlingen eller permanent stoppe behandlingen med Rezero dersom du får visse bivirkninger.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Rezero**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Rezurock

Virkestoff er belumosudil (som mesylat). Hver tablett inneholder 200 mg belumosudil.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, vannfri kolloidal silika.

Tablettedrasjering: polyvinylalkohol (E 1203), titandioksid (E 171), makrogol (E 1521), talkum (E 553b), gult jernoksid (E 172).

### Hvordan Rezurock ser ut og innholdet i pakningen

Rezurock filmdrasjerte tabletter er svakt gule til gule, ovale tabletter merket med «KDM» på den ene siden og «200» på den andre siden.

Rezurock er tilgjengelige i en plastboks med barnesikkert lokk i pakningsstørrelser på 28 eller 30 filmdrasjerte tabletter. Boksen inneholder en pakke med tørkemiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

### Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.



## **VEDLEGG IV**

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE FREMLAGT AV DET EUROPEISKE  
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

**Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:**

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).