

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REZUROCK 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera mezyłan belumosudilu w ilości odpowiadającej 200 mg belumosudilu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)

Owalna tabletki w kolorze od bladeżółtego do żółtego, z nadrukiem „KDM” po jednej stronie i „200” po drugiej stronie, o wymiarach 7,4 x 14,8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy REZUROCK jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg) z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. chronic graft-versus-host disease, cGVHD), jeśli inne metody leczenia przynoszą jedynie ograniczone korzyści kliniczne, nie są odpowiednie lub zostały wyczerpane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w leczeniu przewlekłej GVHD.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 200 mg doustnie raz na dobę w trakcie posiłku.

Leczenie jest zalecane do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie pełnej morfologii krwi oraz badania czynnościowe wątroby (patrz punkt 4.4). Rozpoczęcie leczenia belumosudilem u pacjentów z liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$ lub bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ powinno opierać się na ścisłym monitorowaniu wyników badań laboratoryjnych i ocenie klinicznej.

Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych

Przez cały okres leczenia, co najmniej raz w miesiącu, należy wykonywać badania czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Zalecane modyfikacje dawkowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawkowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia*	Modyfikacja dawki
Hepatotoksyczność	Stopień 3 ze zwiększeniem AlAT lub AspAT (od > 5 do 20 × GGN) lub stopień 2 ze zwiększeniem bilirubiny całkowitej (od > 1,5 do 3 × GGN)	Wstrzymanie leczenia do czasu powrotu do stopnia ≤ 1, następnie wznowienie leczenia belumosudilem w zalecanej dawce i kontrolowanie badań laboratoryjnych pod kątem toksyczności.
	Stopień 4 ze zwiększeniem AlAT lub AspAT (> 20 × GGN) lub stopień ≥3 ze zwiększeniem bilirubiny całkowitej (> 3 × GGN)	Trwałe odstawienie leczenia.
Inne działania niepożądane (patrz punkt 4.8)	Stopień 3	Wstrzymanie leczenia do czasu powrotu do stopnia ≤ 1, następnie wznowienie leczenia belumosudilem w zalecanej dawce i kontrolowanie badań laboratoryjnych pod kątem toksyczności.
	Stopień 4	Trwałe odstawienie leczenia.

AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; GGN = górna granica normy

*Stopień 1 oznacza nasilenie łagodne, stopień 2 – umiarkowane, stopień 3 – ciężkie, a stopień 4 – zagrażające życiu. Stopnie toksyczności są zgodne aktualną wersją 4.03 wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute (NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Modyfikacje dawkowania z powodu interakcji z innymi lekami

Silne induktory CYP3A4 i inhibitory pompy protonowej zmniejszają ekspozycję na belumosudil (patrz punkt 4.5).

Silne induktory CYP3A

W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A zalecana dawka to 200 mg dwa razy na dobę w trakcie posiłku.

Inhibitory pompy protonowej

W przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami pompy protonowej zalecana dawka to 200 mg dwa razy na dobę w trakcie posiłku.

Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki

W przypadku opóźnienia lub pominięcia przyjęcia dawki:

Dawkę należy przyjąć możliwie jak najszybciej w tym samym dniu, jeżeli:

- od wyznaczonej godziny przyjęcia dawki 200 mg upłynęło nie więcej niż 12 godzin w przypadku dawkowania raz na dobę LUB
- od wyznaczonej godziny przyjęcia dawki 200 mg upłynęło nie więcej niż 6 godzin w przypadku dawkowania dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

W przypadku następnej dawki należy powrócić do dotychczasowego schematu dawkowania.

Nie należy przyjmować dawki, jeśli:

- od wyznaczonej godziny przyjęcia dawki upłynęło więcej niż 12 godzin w przypadku dawkowania raz na dobę LUB
- od wyznaczonej godziny przyjęcia dawki upłynęło więcej niż 6 godzin w przypadku dawkowania dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

W przypadku następnej dawki należy powrócić do dotychczasowego schematu dawkowania.

Jeśli po przyjęciu dawki u pacjenta wystąpią wymioty, następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Należy poinstruować pacjenta, aby w przypadku pominięcia dawki, nie przyjmował dodatkowych dawek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha) bez postaci wątrobowej GVHD jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B według skali Childa-Pugha) bez postaci wątrobowej GVHD (patrz punkt 5.2).

Nie zaleca się dostosowania dawki w przypadku podawania belumosudilu pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min).

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych dializami (patrz punkt 5.2). Pacjent powinien pozostać pod ścisłą obserwacją pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w trakcie leczenia belmosudilem.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie zaleca się dodatkowego dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego REZUROCK u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat i o masie ciała poniżej 40 kg. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając wodą, codziennie mniej więcej o tej samej porze, podczas posiłku (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha) bez postaci wątrobowej GVHD (patrz punkt 5.2).

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą sprawdzić, czy nie są w ciąży, przed rozpoczęciem leczenia belumosudilem i muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia belumosudilem oraz przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Jeśli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie leczenia belumosudilem, należy dokonać indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści, a także udzielić pacjentce szczegółowych porad dotyczących potencjalnego ryzyka dla płodu (patrz punkt 4.6). Pacjentka musi być poinformowana o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Pacjenci płci męskiej mający partnerki w wieku rozrodczym

Należy poinformować pacjentów płci męskiej mających partnerki w wieku rozrodczym, że w trakcie stosowania przez nich belumosudilu, ich partnerki powinny unikać zajścia w ciążę, a także o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Pacjenci płci męskiej, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia belumosudilem i przez tydzień po przyjęciu ostatniej dawki belumosudilu (patrz punkt 4.6).

Karmienie piersią

Karmienie piersią należy przerwać podczas leczenia i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki belumosudilu (patrz punkt 4.6).

Płodność

Na podstawie wyników badań jąder i wpływu na plemniki, obserwowanych w badaniach na zwierzętach, szczurach i psach, wykazano, że belumosudil może zaburzać płodność u osobników płci męskiej (patrz punkt 4.6).

Hepatotoksyczność

W badaniach klinicznych z zastosowaniem belumosudilu obserwowano zwiększenia wyników badań czynnościowych wątroby, na ogół na wczesnym etapie leczenia, z późniejszym zmniejszaniem się częstości tych zdarzeń (patrz punkt 4.8). Badania czynnościowe wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia i kontrolować je co najmniej raz na miesiąc w trakcie leczenia, w przypadku wystąpienia toksyczności stopnia ≥ 2 należy dostosować dawkę (patrz punkt 4.2).

Substraty CYP3A4 i P-gp

Belumosudil jest inhibitorem zarówno CYP3A4, jak i P-gp. Jednoczesne stosowanie belumosudilu z produktami leczniczymi będącymi substratami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (np. takrolimusem, syrolimusem) może powodować zwiększenie ich stężenia (patrz punkt 4.5). W związku z tym może być konieczne dostosowanie dawki zgodnie z odpowiednią informacją o produkcie leczniczym. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia terapeutycznego aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ induktorów CYP3A na belumosudil

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek ryfampicyny (silnego induktora CYP3A4) powodowało zmniejszenie wartości C_{max} belumosudilu o 59%, a AUC o 72%. Jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4 (np. karbamazepiny, fenytoiny, ryfampicyny, preparatów dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]) z belumosudilem może zmniejszać ekspozycję na belumosudil, co może obniżać jego skuteczność. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4. W razie konieczności ich jednoczesnego podawania, dawkę belumosudilu należy zwiększyć do 200 mg dwa razy na dobę. Zaleca się wznowienie leczenia belumosudilem w dawce 200 mg raz na dobę w ciągu 1 dnia po ostatnim podaniu silnego induktora CYP3A.

Przewiduje się, że jednoczesne stosowanie umiarkowanych induktorów CYP3A4, np. efawirenu, będzie miało mniejszy wpływ na belumosudil w porównaniu z silnymi induktorami CYP3A4. Jednoczesne stosowanie umiarkowanych induktorów CYP3A4 z belumosudilem może zmniejszać ekspozycję na belumosudil. Nie zaleca się dostosowywania dawki.

Wpływ inhibitorów pompy protonowej na belumosudil

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek rabeprazolu powodowało zmniejszenie wartości C_{max} belumosudilu o 87%, a AUC o 80%. Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek omeprazolu powodowało zmniejszenie wartości C_{max} belumosudilu o 68%, a AUC o 47%. Jednoczesne stosowanie inhibitorów pompy protonowej z belumosudilem może zmniejszać ekspozycję na belumosudil, co może obniżać jego skuteczność. Z tego względu należy zwiększyć dawkę belumosudilu do 200 mg dwa razy na dobę.

Wpływ innych leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego na belumosudil

Jednoczesne stosowanie belumosudilu z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego (np. antagonistą receptora H₂ i lekami zobojętniającymi sok żołądkowy) innymi niż inhibitory pompy protonowej może zmniejszać ekspozycję na belumosudil. Nie zaleca się dostosowywania dawki. Zaleca się przyjmowanie belumosudilu 2 godziny przed lub 12 godzin po przyjęciu leku zmniejszającego wydzielanie kwasu żołądkowego.

Wpływ belumosudilu na inne produkty lecznicze

Belumosudil jest inhibitorem OATP1B1 i BCRP. Jednoczesne podawanie belumosudilu (w dawce 200 mg raz na dobę) powodowało zwiększenie wartości AUC i C_{max} rosuwastatyny (substratu OATP1B1 i BCRP) odpowiednio 4,4-krotnie i 3,6-krotnie. Nie zaleca się jednoczesnego podawania belumosudilu z substratami OATP1B1 i BCRP, których zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkiej toksyczności. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, dawkę (dawki) substratu OATP1B1 i BCRP należy zmniejszyć zgodnie z odpowiednią informacją o produkcie leczniczym.

Belumosudil jest inhibitorem P-gp. Jednoczesne podawanie belumosudilu (w dawce 200 mg raz na dobę) powodowało zwiększenie wartości AUC i C_{max} dabigatranu (substratu P-gp) odpowiednio 2,1-krotnie i 2,4-krotnie. Nie zaleca się jednoczesnego podawania belumosudilu z substratami P-gp, których małe zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkiej toksyczności. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, dawkę (dawki) substratu P-gp należy zmniejszyć zgodnie z odpowiednią informacją o produkcie leczniczym.

Belumosudil jest inhibitorem UGT1A1. Jednoczesne podawanie belumosudilu (w dawce 200 mg raz na dobę) z raltegrawirem (substratem UGT1A1) powodowało zmniejszenie ekspozycji na glukuronid raltegrawiru o 40%. Nie zaleca się jednoczesnego podawania belumosudilu z wrażliwymi substratami UGT1A1, których małe zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkiej toksyczności. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, dawkę (dawki) substratu UGT1A1 należy zmniejszyć zgodnie z odpowiednią informacją o produkcie leczniczym.

Substraty CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4

Wyniki badań *in vitro* wykazały, że belumosudil jest odwracalnym i zależnym od czasu inhibitorem CYP1A2 i CYP3A4/5 oraz zależnym od czasu inhibitorem CYP2C19.

Nie można wykluczyć klinicznego zahamowania tych enzymów CYP w obecności belumosudilu w zalecanej dawce 200 mg raz na dobę. Nie zaleca się jednoczesnego podawania belumosudilu z wrażliwymi substratami tych enzymów, których małe zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkiej toksyczności. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, dawkę (dawki) substratu należy zmniejszyć zgodnie z odpowiednią informacją o produkcie leczniczym.

Takrolimus i syrolimus

Belumosudil jest inhibitorem zarówno CYP3A4, jak i P-gp. Jednoczesne stosowanie belumosudilu z produktami leczniczymi będącymi substratami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (np. takrolimusem, syrolimusem) może powodować znaczne zwiększenie ich stężenia. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia produktu leczniczego aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych pacjentów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia belumosudilem i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki belumosudilu (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Pacjenci płci męskiej mający partnerki są w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia belumosudilem i przez tydzień po przyjęciu ostatniej dawki belumosudilu (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania belumosudilu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy REZUROCK jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego REZUROCK u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy belumosudil/metabolity przenikają do mleka zwierzęcego lub ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka. Karmienie piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) w trakcie leczenia produktem leczniczym REZUROCK i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.4).

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących ludzi, które pozwoliłyby określić potencjalny wpływ belumosudilu na płodność mężczyzn i kobiet.

W badaniach toksyczności belumosudilu po podaniu wielokrotnych dawek u szczurów wykazano działania niepożądane w postaci toksyczności ogólnej objawiającej się małą masą ciała, co może prowadzić do zaburzeń płodności u samic (patrz punkt 5.3).

Na podstawie wyników badań jąder i wpływu na plemniki obserwowanych w badaniach na zwierzętach, wykazano, że belumosudil może zaburzać płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy REZUROCK wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować zmęczenie lub zawroty głowy (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią tego typu objawy, nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie (20,2%), biegunka (12,8%), nudności (11,7%), ból głowy (10,6%), wymioty (8,5%) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (7,4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (5,3%) i zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) (4,3%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 były zapalenie płuc, niedotlenienie i biegunka (po 2,1% każde).

Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc (2,1%) i zapalenie tkanki łącznej, zakażenie jelita grubego, zapalenie tkanki łącznej okołoooczodołowej, bakteriemia gronkowcowa, zakażenie górnych dróg oddechowych, niedotlenienie, zatorowość płucna, biegunka, nudności, dysplazja języka, wymioty i zespół niewydolności wielonarządowej (po 1,1% każde).

Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia były nudności (2,1%).

Działania niepożądane prowadzące do przerwania dawkowania wystąpiły u 14,9% pacjentów i obejmowały nudności (2,1%), zapalenie żołądka i jelit, zakażenie jelita grubego, zapalenie tkanki łącznej okołoooczodołowej, zapalenie płuc, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie stężenia prokalcytoniny, biegunkę, wymioty, zmęczenie, zatorowość płucną, neutropenię, bóle stawowe, neuropatie obwodowe i pęcherzowe zapalenie skóry (po 1,1% każde).

Na podstawie długookresowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w okresie ponad 12 miesięcy wykazano, że u 13,8% pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 200 mg raz na dobę wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Najczęstszymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (4,3%), zakażenia górnych dróg oddechowych (2,1%), nudności (2,1%) i zmniejszenie masy ciała (2,1%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych prowadzonych metodą otwartej próby, w których oceniano belumosudil podawany w dawce 200 mg raz na dobę u 94 pacjentów, według częstości występowania. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 9,18 miesiąca (zakres: od 0,46 do 83,75 miesiąca).

Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującymi konwencjami: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Działania niepożądane

Działania niepożądane	Kategoria częstości, wszystkie stopnie nasilenia	Wszystkie stopnie (%)	Stopnie 3-4 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często	4 (4,3)	0
Zapalenie płuc	Często	2 (2,1)	2 (2,1)
Zapalenie tkanki łącznej	Często	2 (2,1)	1 (1,1)
Zapalenie żołądka i jelit	Często	1 (1,1)	0
Zakażenie jelita grubego	Często	1 (1,1)	0
Zapalenie nosogardła	Często	1 (1,1)	0
Zapalenie tkanki łącznej okołoczołowej	Często	1 (1,1)	0
Zapalenie zatok	Często	1 (1,1)	1 (1,1)
Bakteriemia gronkowcowa	Często	1 (1,1)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Często	3 (3,2)	0
Neutropenia	Często	1 (1,1)	1 (1,1)
Zaburzenia endokrynologiczne			
Niedoczynność tarczycy	Często	2 (2,1)	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszenie apetytu	Często	6 (6,4)	1 (1,1)
Hiperglikemia	Często	4 (4,3)	0
Hipofosfatemia	Często	2 (2,1)	0
Hiperlipidemia	Często	2 (2,1)	0
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	Bardzo często	10 (10,6)	0
Neuropatia obwodowa	Często	4 (4,3)	0
Zawroty głowy	Często	2 (2,1)	0
Parestezje	Często	2 (2,1)	0
Migrena	Często	1 (1,1)	0
Zaburzenia naczyniowe			
Nadciśnienie tętnicze	Często	2 (2,1)	1 (1,1)
Niedociśnienie tętnicze	Często	1 (1,1)	1 (1,1)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Duszność	Często	6 (6,4)	1 (1,1)
Kaszel	Często	2 (2,1)	0
Niedotlenienie	Często	2 (2,1)	2 (2,1)
Zatorowość płucna	Często	2 (2,1)	1 (1,1)
Zaburzenia żołądka i jelit			
Nudności	Bardzo często	11 (11,7)	1 (1,1)
Biegunka	Bardzo często	12 (12,8)	2 (2,1)

Wymioty	Często	8 (8,5)	1 (1,1)
Zaparcia	Często	5 (5,3)	1 (1,1)
Ból brzucha	Często	2 (2,1)	0
Wzdęcia	Często	2 (2,1)	0
Dyskomfort w jamie brzusznej	Często	2 (2,1)	0
Dysplazja języka	Często	1 (1,1)	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Świąd	Często	1 (1,1)	0
Wysypka	Często	1 (1,1)	0
Pęcherzowe zapalenie skóry	Często	1 (1,1)	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból pleców	Często	3 (3,2)	0
Skurcze mięśni	Często	2 (2,1)	0
Ból stawów	Często	2 (2,1)	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie	Bardzo często	19 (20,2)	1 (1,1)
Obrzęki obwodowe	Często	3 (3,2)	0
Gorączka	Często	2 (2,1)	0
Złe samopoczucie	Często	1 (1,1)	0
Obrzęk miejscowy	Często	1 (1,1)	0
Zespół niewydolności wielonarządowej	Często	1 (1,1)	1 (1,1)
Obrzęk	Często	1 (1,1)	0
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Często	7 (7,4)	1 (1,1)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Często	5 (5,3)	1 (1,1)
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Często	4 (4,3)	1 (1,1)
Zmniejszenie masy ciała	Często	3 (3,2)	0
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często	3 (3,2)	0
Zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej	Często	3 (3,2)	1 (1,1)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	Często	2 (2,1)	0
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	2 (2,1)	0
Zmniejszenie liczby limfocytów	Często	2 (2,1)	0
Zmniejszenie liczby leukocytów	Często	2 (2,1)	1 (1,1)
Zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej	Często	1 (1,1)	0
Zwiększenie stężenia prokalcytoniny	Często	1 (1,1)	0

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i GGT obserwowano w pierwszym miesiącu leczenia belumosudilem, a następnie częstość tych zdarzeń zmniejszyła się. Zalecane modyfikacje dawki po zwiększeniu aktywności enzymów wątrobowych przedstawiono w punkcie 4.2. Zalecane monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych, patrz punkt 4.4.

Reakcje hematologiczne

Niedokrwistość (o różnym stopniu nasilenia) występowała u 12,5% pacjentów, a niedokrwistość stopnia ≥ 3 występowała u 4,2% pacjentów. W analizie zbiorczej nie zgłaszano spójnych różnic czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości pomiędzy grupami otrzymującymi różne dawki. Największą częstość występowania niedokrwistości obserwowano w okresie od 3 do < 6 miesięcy. Pojedynczy przypadek ciężkiej neutropenii wystąpił w 253 dniu, tj. około 8 miesięcy po rozpoczęciu leczenia belumosudilem. Modyfikacje dawkowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zgłaszano różnic w częstości występowania działań niepożądanych u pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGVHD), ocenianych na podstawie prawidłowej czynności nerek oraz łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek. U pacjentów z ciężką postacią przewlekłej GVHD obserwowano większą częstość występowania działań niepożądanych w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek w porównaniu z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i prawidłową czynnością nerek.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego u młodzieży jest ograniczone. W badaniu KD025-213 łącznie trzech pacjentów w wieku młodzieńczym otrzymało belumosudil (2 w grupie otrzymującej dawkę 200 mg raz na dobę i 1 w grupie otrzymującej dawkę 200 mg dwa razy na dobę). Po wprowadzeniu produktu do obrotu i w ramach programów indywidualnego stosowania 112 pacjentów w wieku młodzieńczym było leczonych belumosudilem z udokumentowanymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności (4,6%) i bóle głowy (2,8%). Profil bezpieczeństwa stosowania belumosudilu u dzieci i młodzieży (w wieku ≥ 12 lat) z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi cGVHD był zgodny pod względem typu, charakteru i nasilenia ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma znanego antidotum w przypadku przedawkowania belumosudilu. Zdrowym ochotnikom podawano pojedyncze dawki do 1000 mg z akceptowalną tolerancją. W przypadku przedawkowania należy poddać pacjenta obserwacji pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych oraz natychmiast włączyć wszelkie odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA48.

Mechanizm działania

Belumosudil jest selektywnym inhibitorem Rho-zależnej kinazy białkowej-2 zawierającej odcinek superhelikalny (ROCK2), która pośredniczy w przekazywaniu sygnałów istotnych dla funkcjonowania komórek układu immunologicznego i szlaków włóknienia.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

W przypadku dawki 2,2-krotnie przekraczającej maksymalną zalecaną dawkę, belumosudil nie powoduje wydłużenia odstępu QT w stopniu istotnym klinicznie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie KD025-213

Badanie KD025-213 było prowadzonym metodą otwartej próby, wielośrodkowym badaniem fazy 2 dotyczącym stosowania belumosudilu w leczeniu pacjentów z przewlekłą GVHD. Populacja dorosłych zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to-treat, ITT) obejmowała 156 pacjentów. Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi kwalifikowali się do badania, jeśli otrzymali od 2 do 5 wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego i wymagali dodatkowego leczenia. Zakwalifikowani pacjenci otrzymywali stałą dawkę kortykosteroidów przez dwa tygodnie przed włączeniem do badania. Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej doustny belumosudil w dawce 200 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej dawkę 200 mg dwa razy na dobę. Pacjentów wykluczano z udziału w badaniu w przypadku, gdy liczba płytek krwi wynosiła $< 50 \times 10^9/l$, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$, aktywność AspAT lub AlAT $> 3 \times$ GGN, stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times$ GGN, odstęp QTc(F) > 480 ms, eGFR < 30 ml/min/1,73 m² lub FEV1 $\leq 39\%$.

Belumosudil dodawano do kontynuacji stosowania standardowych leków przeciwko przewlekłej GVHD, takich jak kortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny (ang. calcineurin inhibitors, CNIs) (cyklosporyna lub takrolimus), syrolimus, fotofereza pozaustrojowa (ang. extracorporeal photopheresis, ECP) i (lub) leki miejscowe lub wziewne, zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce, jeśli w chwili włączenia do badania pacjenci stosowali je w stałej dawce/wg ustalonego schematu dawkowania. W przypadku zaostrzenia przewlekłej GVHD dozwolone było tymczasowe zwiększenie dawki kortykosteroidów (do równoważnej dawki prednizonu 1 mg/kg mc./dobę) przez okres do 6 tygodni. Zwiększenie dawki kortykosteroidów przez >6 tygodni lub więcej niż 2 epizody zaostrzenia przewlekłej GVHD w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia belumosudilem uznawano za niepowodzenie leczenia, podobnie jak rozpoczęcie nowego leczenia ogólnoustrojowego w przypadku przewlekłej GVHD.

Mediana wieku dorosłych pacjentów włączonych do grupy otrzymującej dawkę 200 mg raz na dobę (N=78) wynosiła 53 lata (zakres: od 21 do 77 lat), 63% było płci męskiej i 85% było rasy białej. U większości (73%) pacjentów występowała ciężka postać przewlekłej GVHD, przy czym 81% pacjentów było opornych na ostatnie leczenie ogólnoustrojowe przed włączeniem do badania. Narządami zajęтыми na początku badania były skóra (82%), stawy/powięź (77%), oczy (73%), płuca (35%), jama ustna (53%), przełyk (30%), górny odcinek przewodu pokarmowego (18%), dolny odcinek przewodu pokarmowego (9%) i wątroba (13%). Pięćdziesiąt jeden procent pacjentów miało zajęte cztery lub więcej narządów. Najczęściej stosowanymi jednocześnie rodzajami leczenia ogólnoustrojowego, które przyjmowali pacjenci w dniu 1 cyklu 1 w badaniu KD025-213, były kortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny (CNIs) (takrolimus lub cyklosporyna), syrolimus, mykofenylan mofetylu (ang. mycophenolate mofetil, MMF) i fotofereza pozaustrojowa (ECP). Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego w przewlekłej GVHD wynosiła 3,0. Do badania włączono również 2 pacjentów w wieku młodzieńczym 12 i 13 lat, do grupy otrzymującej dawkę 200 mg raz na dobę.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności, czyli wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. overall response rate, ORR) zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) ([ustąpienie wszystkich objawów w każdym narządzie lub w każdym miejscu ciała]) lub odpowiedź częściową (ang. partial response, PR)

([poprawa w co najmniej jednym narządzie lub jednym miejscu ciała bez progresji w jakimkolwiek innym narządzie lub jakimkolwiek innym miejscu ciała]) w dowolnej ocenie odpowiedzi po ocenie wyjściowej, zgodnie z projektem 2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania odpowiedzi i czas do wystąpienia odpowiedzi. Uzyskano odpowiedzi, w tym odpowiedzi całkowite, ze strony wszystkich zajętych narządów (skóra, oczy, usta, przełyk, górny odcinek przewodu pokarmowego, dolny odcinek przewodu pokarmowego, wątroba, płuca, stawy/powięź). Wyniki analizy ORR i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Wskaźnik najlepszych odpowiedzi obiektywnych i inne wyniki dotyczące skuteczności, populacja osób dorosłych ITT

Zmienna	Belumosudil 200 mg raz na dobę (N = 78)
Wskaźnik odpowiedzi ogółem (%)	73,1
95% CI ORR (%)	61,8; 82,5
Odpowiedź całkowita (%)	5,1
Odpowiedź częściowa (%)	67,9
ORR po 6 miesiącach (%)	43,6
95% CI ORR po 6 miesiącach	32,4; 55,3
[#] Czas trwania (pierwotnej) odpowiedzi obliczony metodą K-M, mediana, tygodnie (95% CI)	23,9 (11,43; 50,43)
Czas do wystąpienia odpowiedzi, mediana, tygodnie (zakres)	4,43 (3,7; 80,1)

Objaśnienie skrótów: CI = przedział ufności; ORR = wskaźnik odpowiedzi obiektywnych; K-M = Kaplana-Meiera; NO = nie osiągnięto; ITT = populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem.

Uwaga: data odcięcia danych: 2 września 2022 r.

Uwaga: 2-stronny, dokładny CI ORR obliczono metodą Cloppera Pearsona.

Uwaga: czas trwania odpowiedzi i czas do wystąpienia odpowiedzi ustalono w populacji osób odpowiadających na leczenie. Procenty obliczono na podstawie liczby pacjentów w populacji ITT.

[#]Czas trwania odpowiedzi (pierwotnej) zdefiniowano jako czas od wystąpienia pierwszej odpowiedzi do pogorszenia w stosunku do najlepszej odpowiedzi (np. z CR do PR lub z PR do LR), rozpoczęcia nowego leczenia ogólnoustrojowego lub zgonu.

ORR zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź całkowitą (CR) lub odpowiedź częściową (PR) w dowolnym momencie bez stosowania nowego leczenia ogólnoustrojowego przewlekłej GVHD, zgodnie z projektem 2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD i zgodnie z oceną badaczy.

Dzieci i młodzież

Łącznie u 3 pacjentów w wieku młodzieńczym leczonych belumosudilem w dawce 200 mg raz na dobę w interwencyjnych badaniach klinicznych obserwowano odpowiedź na leczenie belumosudilem. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność belumosudilu u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat potwierdzają dane naukowe z badania KD025-213.

W badaniu KD025-213 dwóch pacjentów w wieku młodzieńczym leczono belumosudilem w dawce 200 mg raz na dobę. U jednego z nich osiągnięto PR. U tej osoby odpowiadającej na leczenie czas do uzyskania odpowiedzi (ang. time to response, TTR) wyniósł 53 dni, a czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DOR) wyniósł 820 dni.

Na podstawie przewidywań modelu farmakokinetycznego oczekuje się, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania będą podobne u młodzieży i dorosłych pacjentów.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań belumosudilu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana T_{max} belumosudilu z różnych badań wynosiła około 3 godzin. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 200 mg belumosudilu średnia bezwzględna dostępność biologiczna (% współczynnik zmienności) wynosiła 64% (17%).

Wpływ pokarmów

U zdrowych ochotników podanie pojedynczej dawki 200 mg belumosudilu z wysokotłuszczowym i wysokokalorycznym posiłkiem (od 800 do 1 000 kilokalorii, przy około 50% całkowitej zawartości kalorii w posiłku z tłuszczu) zwiększyło wartość C_{max} belumosudilu 2,25 razy w stosunku do wartości po podaniu na czczo i AUC 2 razy w stosunku do wartości po podaniu na czczo. Mediana T_{max} była opóźniona o 0,5 godziny.

Na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej (PK) średnia wartość AUC (% współczynnik zmienności) w stanie stacjonarnym u pacjentów z przewlekłą GVHD otrzymujących dawkę 200 mg raz na dobę podawaną z posiłkiem wynosiła 18 800 (33%) h•ng/ml; średnia wartość C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła 2 230 (31%) ng/ml. Podczas podawania belumosudilu raz na dobę uzyskiwano stan stacjonarny jego stężenia przy współczynniku akumulacji wynoszącym 1,2.

Dystrybucja

Na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej (PK), farmakokinetykę opisano za pomocą modelu dwukompartamentowego ze średnim okresem półtrwania dystrybucji wynoszącym 1,57 h (78%). Średnia (% współczynnik zmienności, (ang. coefficient of variation, CV)) pozorna objętość dystrybucji belumosudilu w kompartmentcie centralnym wynosiła 35,8 l (93%). W badaniach *in vitro* stopień związania z albuminą surowicy ludzkiej wynosił 99,9%, a z ludzką kwaśną glikoproteiną $\alpha 1$ – 98,6%.

Metabolizm

Na podstawie oceny *in vitro* stwierdzono, że CYP3A4 stanowi dominującą izoformę CYP odpowiedzialną za metabolizm belumosudilu, chociaż izoformy CYP2C8, CYP2D6 i UGT1A9 brały w nim też udział w mniejszym stopniu.

Eliminacja

Na podstawie wyników modelowania farmakokinetyki populacyjnej (PK) u pacjentów z przewlekłą GVHD stwierdzono, że średni okres połowicznej eliminacji belumosudilu (% współczynnik zmienności, CV) wynosi 32,9 h (15%). Średni (% CV) pozorny klirens belumosudilu u pacjentów wynosi 12,5 l/h (38%).

Wyniki badania Human Mass Balance wskazują, że główną drogą wydalania jest wydalanie z kałem (85% dawki). 30% dawki odzyskanej z kałem stanowił niezmieniony belumosudil. Mniej niż 5% dawki odzyskano w moczu.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na belumosudil (C_{max} i AUC) u zdrowych ochotników wydaje się być nieco większa niż proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 20 do 500 mg raz na dobę, ale mniejsza niż proporcjonalna do dawki w przypadku dawek większych niż 500 mg. U pacjentów z przewlekłą GVHD wzrost ekspozycji między dawkami 200 a 400 mg jest w przybliżeniu proporcjonalny.

Szczególne grupy pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce belumosudilu w zależności od wieku (od 20 do 77 lat), rasy, płci lub masy ciała (od 38,6 do 143 kg).

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce belumosudilu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Zmiany ekspozycji na belumosudil po podaniu w pojedynczej dawce 200 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnej klasie nasilenia według skali Childa-Pugha bez wątrobowej postaci GVHD w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Wpływ różnego stopnia zaburzeń czynności wątroby na ekspozycję na belumosudil

Kategoria zaburzeń czynności wątroby	Zmiany ekspozycji na belumosudil u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby			
	Stężenia całkowite (leku wolnego + związanego)		Stężenia leku wolnego	
	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
Łagodne (klasa A według skali Childa-Pugha)	1,2-krotne zwiększenie	1,4-krotne zwiększenie	Zmniejszenie o 14%	Zmniejszenie o 19%
Umiarkowane (klasa B według skali Childa-Pugha)	Zmniejszenie o 6%	1,5-krotne zwiększenie	Zmniejszenie o 12%	1,4-krotne zwiększenie
Ciężkie (klasa C według skali Childa-Pugha)	1,3-krotne zwiększenie	4,2-krotne zwiększenie	5,4-krotne zwiększenie	16-krotne zwiększenie

Dzieci i młodzież

Nie zaobserwowano odmienności farmakokinetycznej u trzech pacjentów w wieku młodzieńczym z dostępnymi wybiórczymi danymi farmakokinetycznymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach z wielokrotnym podawaniem, toksyczność obserwowano przy średnich stężeniach belumosudilu w osoczu poniżej lub podobnym do oczekiwanej ekspozycji u ludzi, a w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję, toksyczność obserwowano przy stężeniu poniżej oczekiwanej ekspozycji u ludzi.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* oceniających bezpieczeństwo, właściwości farmakologiczne lub genotoksyczność nie zidentyfikowano żadnych dowodów na szczególne zagrożenie dla ludzi.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach z wielokrotnym podawaniem dawek doustnych u szczurów i psów działania niepożądane obserwowane u jednego lub obu gatunków obejmowały objawy toksycznego wpływu produktu leczniczego na przewód pokarmowy (wymioty, luźne stolce i (lub) nieprawidłowy czarny kolor treści pokarmowej, zwiększenie wydzielania śliny), wątrobę (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, przerost/zwiększenie masy narządu i cholestaza/stan zapalny), nerki (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, zmiany w kanalikach nerwowych, nadmierna pigmentacja, wewnątrzkomórkowe kropelki białka w nabłonku), układ krwionośny i limfatyczny (niedokrwistość regeneracyjna, wyczerpanie limfocytów w śledzionie i grasicy) oraz układ rozrodczy.

Zaburzenia płodności

U samców szczurów i psów objawy toksyczności obejmowały zmniejszenie masy najądrza i jąder związane z nieprawidłowościami plemników, takimi jak wielogniskowe obustronne zwyrodnienie plemników w najądrzu i jądrach, obecność plemników wielojądrzastych w jądrach oraz zmniejszona ruchliwość i liczba plemników; w badaniach z dawką wielokrotną zmiany były odwracalne u psów, ale nie w pełni odwracalne u szczurów.

U samic szczurów obserwowano zmniejszenie masy macicy korelujące z hipoplazją macicy/szyjki macicy i ze zmniejszonym rozwojem pęcherzyków w jajnikach, co wiązało się z niekorzystną redukcją masy ciała. Zmiany te były odwracalne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

Działania niepożądane u samic szczurów (leczonych belumosudilem lub nieleczonych, ale kojarzonych z leczonymi samcami) obejmowały zwiększenie częstości utraty zarodków przed lub po implantacji, zmniejszenie liczby żywotnych zarodków i występowanie wad rozwojowych płodu, w tym braku odbytu i ogona, przepukliny pępowinowej i kopulastej głowy.

U królików obserwowano toksyczny wpływ na matkę i niekorzystny wpływ na rozwój zarodka i płodu (w tym poronienia samoistne, zwiększona częstość utraty zarodka po implantacji, zmniejszenie odsetka żywych płodów oraz zmniejszenie masy ciała płodu i wady rozwojowe szkieletu/zewnętrzne).

Rakotwórczość

Nie zgłaszano żadnych działań rakotwórczych u myszy transgenicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloz
Kroskarmeloz sodowa
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna, bezwodna

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dla dzieci i pochłaniaczem wilgoci w postaci żelu krzemionkowego.

Wielkości opakowań: 28 lub 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rezurock u dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg) z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. chronic graft-versus-host disease, cGVHD), jeśli inne produkty lecznicze dopuszczone do stosowania w cGVHD przynoszą jedynie ograniczone korzyści kliniczne lub nie są odpowiednie, podmiot odpowiedzialny (ang. Marketing Authorisation Holder, MAH) przedłoży ostateczne wyniki badania EFC22965, randomizowanego, otwartego, wieloośrodkowego badania fazy III porównującego belumosudil z najlepszą dostępną terapią, zgodnie z zatwierdzonym protokołem.	Q4 2029

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REZUROCK 200 mg tabletki powlekane
belumosudil

2. ZAWARTOŚĆ <SUBSTANCJI CZYNNEJ> <SUBSTANCJI CZYNNYCH>

Każda tabletki powlekana zawiera mezylan belumosudilu w ilości odpowiadającej 200 mg belumosudilu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

28 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Rezurock 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REZUROCK 200 mg tabletki powlekane
belumosudil

2. ZAWARTOŚĆ <SUBSTANCJI CZYNNEJ> <SUBSTANCJI CZYNNYCH>

Każda tabletki powlekana zawiera mezylan belumosudilu w ilości odpowiadającej 200 mg belumosudilu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

28 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2015/001 28 tabletek

EU/1/26/2015/002 30 tabletek

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Rezurock 200 mg tabletki powlekane belumosudil

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rezurock i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rezurock
3. Jak przyjmować lek Rezurock
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rezurock
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rezurock i w jakim celu się go stosuje

Lek Rezurock zawiera substancję czynną belumosudil, która należy do grupy leków zwanych lekami immunosupresyjnymi.

Lek Rezurock jest stosowany w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg) z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD), gdy inne metody leczenia zapewniają ograniczone korzyści kliniczne, nie są odpowiednie lub zostały wyczerpane.

Przewlekła GVHD może wystąpić po tygodniach lub miesiącach po przeszczepie szpiku kostnego lub komórek macierzystych (komórek krwiotwórczych), komórki przeszczepione od dawcy (przeszczep) atakują organizm (gospodarza), powodując stan zapalny i uszkodzenie wielu narządów, takich jak skóra, wątroba lub układ trawienny.

Substancja czynna leku Rezurock, belumosudil, działa poprzez blokowanie enzymu (białka) o nazwie ROCK2, który bierze udział w działaniu układu odpornościowego (naturalnego systemu obronnego organizmu). Powoduje to zmniejszenie stanu zapalnego i dalszych uszkodzeń narządów wewnętrznych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rezurock

Kiedy nie przyjmować leku Rezurock

- jeśli pacjent ma uczulenie na belumosudil lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),

- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią,
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby bez postaci choroby wątrobowej GVHD.

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem leku Rezurock.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rezurock należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę, ponieważ lek Rezurock może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią, wpływ na płodność i antykoncepcja”).
- pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, ponieważ lek Rezurock może potencjalnie powodować ciężkie działania niepożądane u dzieci karmionych piersią (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią, wpływ na płodność i antykoncepcja”).
- u pacjenta występują choroby wątroby; pacjent musi mieć wykonywane badania krwi przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Rezurock, w tym badania mające na celu monitorowanie czynności wątroby.
- pacjent przyjmuje inne leki (patrz punkt „Lek Rezurock a inne leki”).

Dzieci

Lek Rezurock nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała mniejszej niż 40 kg, ponieważ nie był badany u pacjentów w tej grupie wiekowej.

Lek Rezurock a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Rezurock może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą wywierać wpływ na działanie leku Rezurock.

W szczególności należy poinformować lekarza, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniżej wymienionych leków, ponieważ może być konieczna zmiana dawki tych leków lub dawki leku Rezurock.

Następujące leki mogą obniżać skuteczność leku Rezurock poprzez zmniejszanie jego stężenia we krwi:

- ryfampicyna (stosowana w leczeniu gruźlicy),
- inhibitory pompy protonowej, takie jak omeprazol lub rabeprazol (stosowane w celu zmniejszenia produkcji kwasu w żołądku),
- inne leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego (stosowane w celu zmniejszenia produkcji kwasu w żołądku).

Lek Rezurock może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych następujących leków poprzez zwiększanie ich stężenia we krwi:

- statyny, takie jak rozuwastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu),
- dabigatran (stosowany w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów krwi),
- raltegrawir (stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV),
- syrolimus lub takrolimus (stosowane w celu zapobiegania chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi).

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy zwrócić się do lekarza przed przyjęciem leku Rezurock.

Podczas przyjmowania leku Rezurock nigdy nie należy rozpoczynać leczenia nowym lekiem bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Dotyczy to leków wydawanych na receptę, leków dostępnych bez recepty (OTC) oraz leków ziołowych i leków stosowanych w medycynie niekonwencjonalnej.

Należy prowadzić listę wszystkich przyjmowanych leków, aby pokazać ją lekarzowi i farmaceucie po otrzymaniu nowego leku.

Stosowanie leku Rezurock z jedzeniem

Lek Rezurock należy przyjmować z posiłkiem. Patrz punkt 3.

Ciąża, karmienie piersią, wpływ na płodność i antykoncepcja

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub karmi piersią, powinna natychmiast poinformować o tym lekarza. Jeśli pacjentka planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem tego leku.

Ciąża

Nie należy przyjmować leku Rezurock, jeśli pacjentka jest w ciąży, ponieważ lek Rezurock może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz sprawdzi, czy pacjentka nie jest w ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku Rezurock, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Antykoncepcja

Jeśli pacjentka jest kobietą, która może zajść w ciążę, lekarz sprawdzi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Rezurock, czy pacjentka nie jest w ciąży. Wynika to stąd, że Rezurock może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Pacjentka musi stosować sprawdzoną i wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (kontrolę urodzeń) podczas leczenia lekiem Rezurock i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Jeśli pacjent płci męskiej ma partnerkę, która może zajść w ciążę, partnerka powinna unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku Rezurock przez pacjenta. Konieczne jest stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia lekiem Rezurock i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Należy porozmawiać z lekarzem na temat odpowiedniej metody antykoncepcji dla pacjentki podczas leczenia lekiem Rezurock.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia lekiem Rezurock i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki. Lek Rezurock może być szkodliwy dla dziecka karmionego piersią.

Płodność

W oparciu o badania przeprowadzone na zwierzętach stwierdzono, że lek Rezurock może powodować przejściową niepłodność.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jeśli po przyjęciu leku Rezurock pacjent poczuje zmęczenie lub zawroty głowy, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Rezurock zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Rezurock

Lek Rezurock należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka dla dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat lub starszych i o masie ciała co najmniej 40 kg) to jedna tabletką (zawierająca 200 mg belumosudilu) przyjmowana raz na dobę doustnie o tej samej porze każdego dnia.

Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody, w trakcie posiłku.

Lekarz może zwiększyć dawkę leku Rezurock, jeśli pacjent przyjmuje również inne leki, które mogą wpływać na działanie belumosudilu.

Lekarz może zalecić przerwanie przyjmowania leku Rezurock na pewien czas lub na stałe, w zależności od tego, jak dobrze pacjent toleruje leczenie.

Czas trwania leczenia

Leczenie należy kontynuować do czasu, aż lekarz zaleci jego przerwanie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rezurock

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Rezurock należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie przyjęcia leku Rezurock

W przypadku pominięcia przyjęcia dawki leku Rezurock należy przyjąć ją możliwie jak najszybciej tego samego dnia tylko wtedy, gdy:

- lek Rezurock jest przyjmowany raz na dobę i upłynęło mniej niż 12 godzin od wyznaczonej godziny przyjęcia dawki,
- lek Rezurock jest przyjmowany dwa razy na dobę i upłynęło mniej niż 6 godzin od wyznaczonej godziny przyjęcia dawki.

Po przyjęciu pominiętej dawki należy przyjąć kolejną dawkę leku Rezurock o tej samej porze co zwykle.

W przypadku pominięcia dawki leku Rezurock nie należy jej przyjmować, jeżeli:

- lek Rezurock jest przyjmowany raz na dobę i upłynęło więcej niż 12 godzin od wyznaczonej godziny przyjęcia dawki,
- lek Rezurock jest przyjmowany dwa razy na dobę i upłynęło więcej niż 6 godzin od wyznaczonej godziny przyjęcia dawki.

W takich przypadkach nie należy przyjmować pominiętej dawki i należy przyjąć kolejną dawkę leku Rezurock o tej samej porze co zwykle.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeśli pacjent ma wymioty po przyjęciu leku Rezurock

Jeśli pacjent ma wymioty po przyjęciu leku Rezurock, nie należy przyjmować kolejnej dawki. Należy przyjąć następną dawkę leku Rezurock o tej samej porze co zwykle.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących częstych ciężkich działań niepożądanych (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- Kaszel, ból w klatce piersiowej, duszność, gorączka. Mogą to być objawy zapalenia płuc.
- Uczucie, że pacjent nie jest w stanie prawidłowo oddychać lub myśleć. Mogą to być objawy niedotlenienia (niskiego stężenia tlenu).
- Stan zapalny głębszych warstw skóry. Mogą to być objawy zapalenia tkanki łącznej (cellulitis).
- Ból brzucha, biegunka, gorączka. Mogą to być objawy zakażenia jelita grubego.
- Stan zapalny obejmujący powieki i otaczającą skórę. Mogą to być objawy zapalenia tkanek okołoooczodołowych.
- Gorączka, dreszcze i niskie ciśnienie krwi. Mogą to być objawy bakteriemii gronkowcowej (zakażenia krwi).
- Przeziębienie, zakażenie nosa lub gardła (zakażenie górnych dróg oddechowych).
- Uczucie duszności i bólu w klatce piersiowej. Mogą to być objawy zatorowości płucnej (zakrzepu w naczyniu krwionośnym w płucach).
- Biegunka.
- Nudności (uczucie mdłości).
- Rany na języku, które się nie goją, mogą być oznaką obecności nieprawidłowych komórek (które mogą stać się nowotworowe). Mogą to być objawy dysplazji języka.
- Wymioty.
- Uczucie dużego osłabienia, wymioty, gorączka, dreszcze, zaburzenia świadomości oraz przyspieszone tętno. Mogą to być objawy niewydolności dwóch lub więcej układów narządów, które nie są w stanie zapewnić organizmowi prawidłowego funkcjonowania (zespół niewydolności wielonarządowej).

Inne działania niepożądane

Do innych możliwych działań niepożądanych należą te wymienione poniżej. Jeżeli te działania niepożądane nasiliły się, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Ból głowy
- Skrajne zmęczenie

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- Niedoczynność tarczycy (hipotyreoza)
- Zmniejszenie apetytu
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi (hiperglikemia)
- Zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi (hipofosfatemia)
- Zwiększenie stężenia tłuszczu we krwi (hiperlipidemia)
- Uszkodzenie nerwów w obrębie rąk i nóg (neuropatia obwodowa)
- Zawroty głowy
- Uczucie drętwienia, mrowienia lub kłucia (parestezje)
- Podwyższenie ciśnienia krwi (nadciśnienie tętnicze)
- Nagłe uczucie braku tchu lub trudności z oddychaniem (duszność)
- Kaszel
- Zaparcia
- Ból brzucha
- Wzdęcie brzucha
- Dyskomfort w jamie brzusznej
- Ból pleców
- Skurcze mięśni
- Ból stawów (artralgia)
- Obrzęk, zwłaszcza w okolicy kostek lub stóp (obrzęk obwodowy)
- Gorączka
- Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby
- Zmniejszenie masy ciała
- Zwiększenie ilości kinazy fosfokreatynowej, enzymu (białka) uwalnianego do krwi w wyniku uszkodzenia mięśni
- Zmniejszenie liczby płytek krwi, elementów krwi pomagających w jej krzepnięciu

- Zwiększone stężenie kreatyniny, co jest objawem pogarszających się problemów z nerkami
- Zmniejszenie liczby limfocytów, rodzaju krwinek białych we krwi
- Zmniejszenie liczby krwinek białych
- Ból brzucha, biegunka, gorączka. Mogą to być objawy zapalenia żołądka i jelit
- Zapalenie nosa i gardła
- Zapalenie zatok
- Ból głowy (migrena)
- Niskie ciśnienie krwi
- Swędzenie
- Wysypka
- Zapalenie skóry z dużymi pęcherzami (pęcherzowe zapalenie skóry)
- Ogólne złe samopoczucie
- Miejscowy obrzęk
- Zażółcenie skóry i oczu (zwiększone stężenie bilirubiny związanej)
- Podwyższone stężenie prokalcytoniny, białka we krwi, które jest wskaźnikiem zakażenia.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, lekarz może zmienić dawkę leku Rezurock lub tymczasowo lub na stałe przerwać leczenie lekiem Rezurock.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rezurock

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rezurock

Substancją czynną leku jest belumosudil (w postaci mezylanu). Każda tabletki zawiera 200 mg belumosudilu.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna.

Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol (E1521), talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Rezurock i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku Rezurock to owalne tabletki w kolorze od bladożółtego do żółtego, z nadrukiem „KDM” po jednej stronie i „200” po drugiej stronie.

Lek Rezurock jest dostępny w plastikowej butelce z zamknięciem zabezpieczającym przed dziećmi w opakowaniu zawierającym 28 lub 30 tabletek powlekanych. Butelka zawiera środek chroniący przed wilgocią.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

**WNIOSKI DOTYCZĄCE PRYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO
DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ
AGENCJĘ LEKÓW**

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **Przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.