

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

REZUROCK 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém mesilato de belumosudil, equivalente a 200 mg de belumosudil.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimido de forma oval, de cor amarelo pálido a amarelo, com "KDM" gravado num lado e "200" no outro lado, com dimensões de 7,4 x 14,8 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

REZUROCK é indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos (com idade igual ou superior a 12 anos e um peso corporal de pelo menos 40 kg) com doença do enxerto contra hospedeiro crónica (DECHc) quando outras opções de tratamento proporcionam benefício clínico limitado, não são adequadas ou já foram esgotadas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento da DECHc.

Posologia

A dose recomendada é de 200 mg administrados por via oral uma vez por dia com uma refeição.

O tratamento é recomendado até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Deve ser realizado um hemograma completo e testes de função hepática antes de iniciar a terapêutica (ver secção 4.4). O início do belumosudil em doentes com plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ ou contagem absoluta de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ deve basear-se na monitorização cuidadosa dos valores laboratoriais e na avaliação clínica.

Modificações de dose devido a reações adversas

Os testes de função hepática devem ser realizados pelo menos mensalmente durante o tratamento (ver secção 4.4).

As modificações de dose recomendadas em caso de reações adversas são fornecidas na Tabela 1.

Tabela 1: Modificações de dose recomendadas em caso de reações adversas

Reação adversa	Gravidade*	Modificação de dose
Hepatotoxicidade	ALT ou AST de Grau 3 (> 5 a 20 × LSN) ou bilirrubina de Grau 2 (> 1,5 a 3 × LSN)	Suspender o tratamento até recuperação para ≤ Grau 1, depois retomar belumosudil na dose recomendada e monitorizar os testes laboratoriais para toxicidade.
	ALT ou AST de Grau 4 (> 20 × LSN) ou bilirrubina de Grau ≥ 3 (> 3 × LSN)	Descontinuar permanentemente o tratamento.
Outras reações adversas (ver secção 4.8)	Grau 3	Suspender o tratamento até recuperação para ≤ Grau 1, depois retomar belumosudil na dose recomendada e monitorizar para toxicidade.
	Grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento.

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; LSN = limite superior do normal

*Grau 1 é ligeiro, Grau 2 é moderado, Grau 3 é grave, Grau 4 é potencialmente fatal. Os graus de toxicidade estão de acordo com o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Versão 4.03 (NCI-CTCAE v4.03)

Modificações de dose devido a interações medicamentosas

Os indutores fortes do CYP3A4 e os inibidores da bomba de prótons diminuem a exposição ao belumosudil (ver secção 4.5).

Indutores fortes do CYP3A

A dose recomendada é de 200 mg duas vezes ao dia com uma refeição quando coadministrado com indutores fortes do CYP3A.

Inibidores da bomba de prótons

A dose recomendada é de 200 mg duas vezes ao dia com uma refeição quando coadministrado com inibidores da bomba de prótons.

Dose atrasada ou esquecida

No caso de uma dose atrasada ou esquecida:

Uma dose deve ser tomada o mais rapidamente possível no mesmo dia se:

- uma dose de 200 mg foi esquecida há 12 horas ou menos para a dosagem de uma vez por dia OU
- uma dose de 200 mg foi esquecida há 6 horas ou menos para a dosagem de duas vezes por dia (ver secção 4.5)

Para a próxima dose, deve ser retomado o horário habitual.

Uma dose não deve ser tomada se:

- uma dose foi esquecida há mais de 12 horas para a dosagem de uma vez por dia OU
- uma dose foi esquecida há mais de 6 horas para a dosagem de duas vezes por dia (ver secção 4.5)

Para a próxima dose, deve ser retomado o horário habitual.

Se um doente vomitar após a toma de uma dose, a próxima dose deve ser tomada no horário habitual.

Em caso de dose esquecida, o doente deve ser instruído a não tomar doses extras para compensar a dose esquecida.

Populações especiais

Compromisso hepático

A utilização em doentes com compromisso hepático grave (*Child-Pugh C*) sem DECH hepática é contraindicada (ver secção 4.3). A utilização em doentes com compromisso hepático moderado (*Child-Pugh B*) sem DECH hepática não é recomendada (ver secção 5.2).

Não é recomendado ajuste de dose quando se administra belumosudil a doentes com compromisso hepático ligeiro (*Child-Pugh A*) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (clearance da creatinina ≥ 30 mL/min).

Não existem dados disponíveis para doentes com compromisso renal grave (clearance da creatinina < 30 mL/min) ou para doentes com doença renal em fase terminal em diálise (ver secção 5.2). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à segurança e eficácia durante o tratamento com belumosudil.

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Não são recomendados ajustes de dose adicionais para doentes idosos (ver secções 5.1 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de REZUROCK em doentes pediátricos com menos de 12 anos de idade e com um peso corporal inferior a 40 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos revestidos por película devem ser engolidos inteiros com água aproximadamente à mesma hora todos os dias com uma refeição (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Gravidez e amamentação (ver secção 4.6).

Doentes com compromisso hepático grave (*Child-Pugh C*) sem DECH hepática (ver secção 5.2).

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mulheres em idade fértil

As mulheres em idade fértil devem ter o seu estado de gravidez verificado antes de iniciar o tratamento com belumosudil e devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com belumosudil e durante pelo menos uma semana após a última dose de belumosudil.

Caso ocorra uma gravidez durante o tratamento com belumosudil, deve ser realizada uma avaliação de risco/benefício numa base individual com aconselhamento cuidadoso sobre os potenciais riscos para o feto (ver secção 4.6). A doente deve ser informada sobre o potencial perigo para o feto.

Doentes do sexo masculino com parceiras em idade fértil

Durante o tratamento com belumosudil, os doentes do sexo masculino com parceiras em idade fértil devem ser aconselhados a que as suas parceiras evitem engravidar e sobre os potenciais riscos para o feto.

Os doentes do sexo masculino com parceiras em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com belumosudil e durante uma semana após a última dose de belumosudil (ver secção 4.6).

Amamentação

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento e durante pelo menos uma semana após a última dose de belumosudil (ver secção 4.6).

Fertilidade

Com base nos achados testiculares e efeitos no esperma observados em estudos em animais de ratos e cães, o belumosudil pode comprometer a fertilidade masculina (ver secção 4.6).

Hepatotoxicidade

Foram observados aumentos nos testes de função hepática em estudos clínicos com belumosudil e geralmente ocorreram no início do tratamento, com a incidência diminuindo posteriormente (ver secção 4.8). Os testes de função hepática devem ser realizados antes do início do tratamento e monitorizados pelo menos mensalmente durante o tratamento, e a dose deve ser ajustada para toxicidades de Grau ≥ 2 (ver secção 4.2).

Substratos do CYP3A4 e glicoproteína P (P-gp)

O belumosudil é um inibidor tanto do CYP3A4 como da P-gp. A administração concomitante de belumosudil com medicamentos que são substratos tanto do CYP3A4 como da P-gp (por exemplo, tacrolímus, sirolímus) pode resultar num aumento das suas concentrações (ver secção 4.5). Como resultado, podem ser necessários ajustes de dose de acordo com a respetiva informação de prescrição. Recomenda-se uma monitorização terapêutica rigorosa do medicamento até que seja alcançado o estado estacionário.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito dos indutores do CYP3A no belumosudil

A coadministração de doses múltiplas de rifampicina (um indutor forte do CYP3A4) diminuiu a Cmax do belumosudil em 59% e a AUC em 72%. A coadministração de indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampina [rifampicina], erva de São João [*Hypericum perforatum*]) com belumosudil pode diminuir a exposição ao belumosudil, o que pode reduzir a sua eficácia. A coadministração de indutores fortes do CYP3A4 não é recomendada. No entanto, se a coadministração for necessária, a dose de belumosudil deve ser aumentada para 200 mg duas vezes por dia. Recomenda-se retomar a dose de belumosudil de 200 mg uma vez por dia dentro de 1 dia após a última administração do indutor forte do CYP3A.

A coadministração de indutores moderados do CYP3A4, por exemplo, efavirenz, espera-se que tenha um efeito reduzido no belumosudil em comparação com os indutores fortes do CYP3A4. A coadministração de indutores moderados do CYP3A4 com belumosudil pode diminuir a exposição ao belumosudil. Não é recomendado ajuste de dose.

Efeito dos inibidores da bomba de prótons no belumosudil

A coadministração de doses múltiplas de rabeprazol diminuiu a Cmax do belumosudil em 87% e a AUC em 80%. A coadministração de doses múltiplas de omeprazol diminuiu a Cmax do belumosudil em 68% e a AUC em 47%. A coadministração de inibidores da bomba de prótons com belumosudil pode diminuir a exposição ao belumosudil, o que pode reduzir a sua eficácia. Portanto, a dose de belumosudil deve ser aumentada para 200 mg duas vezes por dia.

Efeito de outros agentes redutores de ácido gástrico no belumosudil

A coadministração de belumosudil com agentes redutores de ácido gástrico (por exemplo, antagonistas H2 e antiácidos) que não sejam inibidores da bomba de prótons pode diminuir a exposição ao belumosudil. Não é recomendado ajuste de dose. Recomenda-se tomar belumosudil 2 horas antes ou 12 horas após o agente redutor de ácido gástrico.

Efeito do belumosudil noutros medicamentos

O belumosudil é um inibidor do OATP1B1 e BCRP. A coadministração de belumosudil (200 mg uma vez por dia) aumentou a AUC e a Cmax da rosuvastatina (substrato do OATP1B1 e BCRP) em 4,4 vezes e 3,6 vezes, respetivamente. A coadministração de belumosudil com substratos do OATP1B1 e BCRP, para os quais alterações na concentração podem levar a toxicidades graves, não é recomendada. Se a coadministração não puder ser evitada, a(s) dose(s) do substrato do OATP1B1 e BCRP deve(m) ser diminuída(s) de acordo com a respetiva informação do produto.

O belumosudil é um inibidor da P-gp. A coadministração de belumosudil (200 mg uma vez por dia) aumentou a AUC e a Cmax do dabigatran (substrato da P-gp) em 2,1 vezes e 2,4 vezes, respetivamente. A coadministração de belumosudil com substratos da P-gp, para os quais pequenas alterações na concentração podem levar a toxicidades graves, não é recomendada. Se a coadministração não puder ser evitada, a(s) dose(s) do substrato da P-gp deve(m) ser diminuída(s) de acordo com a respetiva informação do produto.

O belumosudil é um inibidor da UGT1A1. A coadministração de belumosudil (200 mg uma vez por dia) com raltegravir (substrato da UGT1A1) diminuiu a exposição ao glucuronídeo de raltegravir em 40%. A coadministração de belumosudil com substratos sensíveis da UGT1A1, para os quais pequenas alterações na concentração podem levar a toxicidades graves, não é recomendada. Se a coadministração não puder ser evitada, a(s) dose(s) do substrato da UGT1A1 deve(m) ser diminuída(s) de acordo com a respetiva informação do produto.

Substratos do CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4

Os resultados *in vitro* demonstraram que o belumosudil é um inibidor reversível e dependente do tempo do CYP1A2 e CYP3A4/5 e um inibidor dependente do tempo do CYP2C19.

A inibição clínica destas enzimas CYP na presença de belumosudil não pode ser excluída na dose recomendada de 200 mg uma vez por dia. A coadministração de belumosudil com substratos sensíveis destas enzimas, para os quais pequenas alterações na concentração podem levar a toxicidades graves, não é recomendada. Se a coadministração não puder ser evitada, a(s) dose(s) do substrato deve(m) ser diminuída(s) de acordo com a respetiva informação do produto.

Tacrolímus e sirolímus

O belumosudil é um inibidor tanto do CYP3A4 como da P-gp. A coadministração de belumosudil com medicamentos que são substratos tanto do CYP3A4 como da P-gp (por exemplo, tacrolímus, sirolímus) pode resultar num aumento significativo das suas concentrações. Recomenda-se uma monitorização terapêutica rigorosa do medicamento até que seja alcançado o estado estacionário (ver secção 4.4).

População pediátrica

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/contraceção em homens e mulheres

As mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com belumosudil e durante pelo menos uma semana após a última dose de belumosudil (ver secções 4.4 e 5.3).

Os doentes do sexo masculino com parceiras em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com belumosudil e durante uma semana após a última dose de belumosudil (ver secção 4.4).

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de belumosudil em mulheres grávidas.

Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). REZUROCK é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). REZUROCK não é recomendado em mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contraceptivos altamente eficazes.

Amamentação

Desconhece-se se o belumosudil/metabolitos são excretados no leite animal ou humano. Não pode ser excluído o risco para a criança amamentada. A amamentação é contraindicada (ver secção 4.3) durante o tratamento com REZUROCK e durante pelo menos uma semana após a última dose (ver secção 4.4).

Fertilidade

Não existem dados humanos disponíveis para determinar os potenciais efeitos do belumosudil na fertilidade em mulheres e homens.

Os estudos de toxicidade de dose repetida de belumosudil em ratos demonstraram efeitos adversos de toxicidade geral manifestando-se em baixo peso corporal que podem levar ao comprometimento da fertilidade feminina (ver secção 5.3).

Com base nos achados testiculares e efeitos no esperma observados em estudos em animais, o belumosudil pode comprometer a fertilidade masculina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

REZUROCK tem uma influência menor sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Pode causar fadiga ou tonturas (ver secção 4.8). Se os doentes apresentarem sintomas relacionados, não é recomendado conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comuns foram fadiga (20,2%), diarreia (12,8%), náuseas (11,7%), cefaleias (10,6%), vômitos (8,5%) e aspartato aminotransferase (AST) aumentada (7,4%), alanina aminotransferase (ALT) aumentada (5,3%) e gama-glutamilttransferase (GGT) aumentada (4,3%).

As reações adversas de Grau 3 ou 4 mais comuns foram pneumonia, hipoxia e diarreia (2,1% cada).

As reações adversas graves foram pneumonia (2,1%) e celulite, infeção do intestino grosso, celulite periorbital, bacteriemia estafilocócica, infeção do trato respiratório superior, hipoxia, embolia pulmonar, diarreia, náuseas, displasia da língua, vômitos e síndrome de disfunção múltipla de órgãos (1,1% cada).

A reação adversa mais comum que levou à descontinuação do tratamento foi náuseas (2,1%).

As reações adversas que levaram à interrupção da dose ocorreram em 14,9% dos doentes e foram náuseas (2,1%) e gastroenterite, infeção do intestino grosso, celulite periorbital, pneumonia, ALT aumentada, creatina fosfoquinase sanguínea aumentada, GGT aumentada, procalcitonina aumentada, diarreia, vômitos, fadiga, embolia pulmonar, neutropenia, artralgia, neuropatia periférica e dermatite bolhosa (1,1% cada).

Os dados de segurança a longo prazo além de 12 meses demonstraram que 13,8% dos doentes no grupo de 200 mg uma vez ao dia experienciaram pelo menos uma reação adversa relacionada. As reações adversas relacionadas mais frequentemente observadas foram diarreia (4,3%), infeções do trato respiratório superior (2,1%), náuseas (2,1%) e diminuição de peso (2,1%).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 2 apresenta a categoria de frequência para as reações adversas notificadas em todos os ensaios clínicos abertos com belumosudil 200 mg uma vez por dia em 94 doentes. A duração mediana do tratamento foi de 9,18 meses (intervalo de 0,46 a 83,75 meses).

A sua frequência é definida utilizando as seguintes convenções: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Reações adversas

Reações adversas	Categoria de frequência de todos os graus de gravidade	Todos os graus (%)	Grau 3-4 (%)
Infeções e infestações			
Infeção do trato respiratório superior	Frequentes	4 (4,3)	0
Pneumonia	Frequentes	2 (2,1)	2 (2,1)
Celulite	Frequentes	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastroenterite	Frequentes	1 (1,1)	0
Infeção do intestino grosso	Frequentes	1 (1,1)	0
Nasofaringite	Frequentes	1 (1,1)	0
Celulite periorbital	Frequentes	1 (1,1)	0
Sinusite	Frequentes	1 (1,1)	1 (1,1)
Bacteriemia estafilocócica	Frequentes	1 (1,1)	0
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Anemia	Frequentes	3 (3,2)	0
Neutropenia	Frequentes	1 (1,1)	1 (1,1)
Doenças endócrinas			
Hipotireoidismo	Frequentes	2 (2,1)	0
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Diminuição do apetite	Frequentes	6 (6,4)	1 (1,1)
Hiperglicemia	Frequentes	4 (4,3)	0
Hipofosfatemia	Frequentes	2 (2,1)	0
Hiperlipidemia	Frequentes	2 (2,1)	0
Doenças do sistema nervoso			
Cefaleias	Muito frequentes	10 (10,6)	0
Neuropatia periférica	Frequentes	4 (4,3)	0
Tonturas	Frequentes	2 (2,1)	0
Parestesia	Frequentes	2 (2,1)	0
Enxaqueca	Frequentes	1 (1,1)	0
Vasculopatias			
Hipertensão	Frequentes	2 (2,1)	1 (1,1)
Hipotensão	Frequentes	1 (1,1)	1 (1,1)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Dispneia	Frequentes	6 (6,4)	1 (1,1)
Tosse	Frequentes	2 (2,1)	0
Hipoxia	Frequentes	2 (2,1)	2 (2,1)
Embolia pulmonar	Frequentes	2 (2,1)	1 (1,1)
Doenças gastrointestinais			
Náuseas	Muito frequentes	11 (11,7)	1 (1,1)
Diarreia	Muito frequentes	12 (12,8)	2 (2,1)
Vômitos	Frequentes	8 (8,5)	1 (1,1)
Obstipação	Frequentes	5 (5,3)	1 (1,1)
Dor abdominal	Frequentes	2 (2,1)	0
Distensão abdominal	Frequentes	2 (2,1)	0
Desconforto abdominal	Frequentes	2 (2,1)	0
Displasia da língua	Frequentes	1 (1,1)	0

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Prurido	Frequentes	1 (1,1)	0
Erupção cutânea	Frequentes	1 (1,1)	0
Dermatite bolhosa	Frequentes	1 (1,1)	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Dor nas costas	Frequentes	3 (3,2)	0
Espasmos musculares	Frequentes	2 (2,1)	0
Artralgia	Frequentes	2 (2,1)	0
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Fadiga	Muito frequentes	19 (20,2)	1 (1,1)
Edema periférico	Frequentes	3 (3,2)	0
Pirexia	Frequentes	2 (2,1)	0
Mal-estar geral	Frequentes	1 (1,1)	0
Edema localizado	Frequentes	1 (1,1)	0
Síndrome de disfunção múltipla de órgãos	Frequentes	1 (1,1)	1 (1,1)
Tumefação	Frequentes	1 (1,1)	0
Exames complementares de diagnóstico			
Aspartato aminotransferase aumentada	Frequentes	7 (7,4)	1 (1,1)
Alanina aminotransferase aumentada	Frequentes	5 (5,3)	1 (1,1)
Gama-glutamilttransferase aumentada	Frequentes	4 (4,3)	1 (1,1)
Diminuição do peso	Frequentes	3 (3,2)	0
Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	Frequentes	3 (3,2)	0
Creatina fosfoquinase sanguínea aumentada	Frequentes	3 (3,2)	1 (1,1)
Contagem de plaquetas diminuída	Frequentes	2 (2,1)	0
Creatinina sanguínea aumentada	Frequentes	2 (2,1)	0
Contagem de linfócitos diminuída	Frequentes	2 (2,1)	0
Contagem de glóbulos brancos diminuída	Frequentes	2 (2,1)	1 (1,1)
Bilirrubina conjugada aumentada	Frequentes	1 (1,1)	0
Procalcitonina aumentada	Frequentes	1 (1,1)	0

Descrição de reações adversas selecionadas

Aumento das enzimas hepáticas

AST, ALT e GGT aumentaram no primeiro mês de tratamento com belumosudil, com a incidência diminuindo posteriormente. Para as modificações de dose recomendadas após elevações das enzimas hepáticas, ver secção 4.2. Para a monitorização recomendada das enzimas hepáticas, ver secção 4.4.

Reações hematológicas

Anemia (todos os graus de gravidade) ocorreu em 12,5% dos doentes e anemia de grau ≥ 3 ocorreu em 4,2% dos doentes. Não houve diferenças consistentes no tempo até à primeira ocorrência de anemia entre os grupos de dose na análise agrupada. A maior incidência de anemia foi entre 3 e <6 meses. O único evento de neutropenia grave ocorreu no dia 253, ou seja, aproximadamente 8 meses após o início do tratamento com belumosudil. Ver modificações em caso de reações adversas, secção 4.2.

Compromisso renal

Não houve diferenças na frequência de reações adversas para doentes com DECHc ligeira e moderada quando avaliadas com base na função renal normal, compromisso renal ligeiro e moderado. Para doentes com DECHc grave, foi observada uma maior frequência de reações adversas em doentes com compromisso renal moderado em comparação com compromisso ligeiro e função renal normal.

População pediátrica

A experiência em adolescentes é limitada. Um total de três doentes adolescentes (2 no grupo de 200 mg uma vez ao dia e 1 no grupo de 200 mg duas vezes por dia) receberam belumosudil no estudo KD025-213. Do contexto pós-comercialização e uso compassivo, 112 adolescentes receberam tratamento com belumosudil e reportaram informações de segurança. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram náuseas (4,6%) e cefaleias (2,8%). O perfil de segurança do belumosudil em doentes pediátricos (com idade ≥ 12 anos) com DECHc foi consistente em tipo, natureza e gravidade com o perfil de segurança conhecido em doentes adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe antídoto conhecido para sobredosagens com belumosudil. Doses únicas de até 1000 mg foram administradas com tolerabilidade aceitável em voluntários saudáveis. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e todas as medidas de suporte apropriadas devem ser tomadas imediatamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AA48

Mecanismo de ação

O belumosudil é um inibidor seletivo da proteína quinase-2 associada a Rho com domínio *coiled-coil* (ROCK2) que medeia a sinalização na função celular imunitária e vias fibróticas.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Com 2,2 vezes a exposição máxima da dose recomendada aprovada, o belumosudil não prolonga o intervalo QT em qualquer extensão clinicamente relevante.

Eficácia e segurança clínicas

Estudo KD025-213

O estudo KD025-213 foi um estudo de fase 2, aberto, multicêntrico de belumosudil para o tratamento de doentes com DECHc. A população intenção de tratar (ITT) adulta incluiu 156 doentes. Doentes com 12 anos de idade ou mais eram elegíveis para o estudo se tivessem recebido 2 a 5 linhas anteriores de terapêutica sistêmica e necessitassem de terapêutica adicional. Os doentes elegíveis receberam uma dose estável de corticosteroides durante duas semanas antes da entrada no estudo. Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber belumosudil doseado oralmente a 200 mg uma vez por dia ou 200 mg duas vezes por dia. Os doentes foram excluídos do estudo se as plaquetas fossem $<50 \times 10^9/L$; contagem absoluta de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$; AST ou ALT $>3 \times LSN$; bilirrubina total $>1,5 \times LSN$; QTc(F) >480 ms; TFGe <30 mL/min/1,73 m²; ou VEF1 $\leq 39\%$.

O belumosudil foi adicionado ao uso continuado de terapêuticas padrão para DECHc, como corticosteroides, inibidores da calcineurina (CNIs, ciclosporina ou tacrolimus), sirolimus, fotofereze extracorporal (FEC) e/ou terapêuticas tópicas ou inaladas conforme diretrizes institucionais, se uma dose/esquema estável estivesse em vigor na entrada do estudo. Aumentos transitórios na dosagem de corticosteroides (até 1 mg/kg/dia equivalente de prednisona) por até 6 semanas foram permitidos para exacerbação de DECHc. Uma dose elevada de corticosteroides por >6 semanas, ou mais de 2 episódios de exacerbação de DECHc durante os primeiros 6 meses de tratamento com belumosudil foram considerados como falhas de tratamento, assim como o início de uma nova terapêutica sistêmica para DECHc.

Dos doentes adultos incluídos no braço de 200 mg uma vez por dia (N=78), a idade mediana foi de 53 anos (intervalo de 21 a 77 anos), 63% eram do sexo masculino e 85% eram brancos. A maioria (73%) dos doentes tinha DECHc grave, com 81% dos doentes refratários à sua última terapêutica sistêmica antes da inscrição no estudo. Os órgãos envolvidos no início do estudo foram pele (82%), articulações/fáscia (77%), olhos (73%), pulmão (35%), boca (53%), esôfago (30%), trato gastrointestinal (GI) superior (18%), trato GI inferior (9%) e fígado (13%). Cinquenta e um por cento dos doentes tinham quatro ou mais órgãos envolvidos. Os tratamentos sistêmicos concomitantes mais frequentemente utilizados que os doentes estavam a tomar no Dia 1 do Ciclo 1 no estudo KD025-213 foram corticosteroides, CNIs (tacrolimus ou ciclosporina), sirolimus, micofenolato de mofetil (MMF) e FEC. A número mediano de linhas anteriores de terapêutica sistêmica DECHc foi 3,0. O estudo também incluiu 2 doentes adolescentes, com idades de 12 e 13 anos, no braço de 200 mg uma vez por dia.

O parâmetro de avaliação primário de eficácia da taxa de resposta global (ORR) foi definido como a proporção de indivíduos que alcançaram uma resposta completa (CR [resolução de todas as manifestações em cada órgão ou local]) ou uma resposta parcial (PR [melhoria em pelo menos um órgão ou local sem progressão em qualquer outro órgão ou local]) em qualquer avaliação de resposta após o início do estudo, de acordo com os Critérios do Projeto de Consenso de 2014 do NIH para Ensaios Clínicos em DECHc. Os parâmetros de avaliação secundários incluíram duração da resposta e tempo até à resposta. Foram

alcançadas respostas, incluindo respostas completas, em todos os órgãos envolvidos (pele, olhos, boca, esófago, GI superior, GI inferior, fígado, pulmões e articulações/fáscia). Os resultados da ORR e dos parâmetros de avaliação secundários chave são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Melhor taxa de resposta global e outros resultados de eficácia, população ITT adulta

Variável	Belumosudil 200 mg uma vez por dia (N = 78)
Taxa de resposta global (%)	73,1
IC 95% da ORR (%)	61,8; 82,5
Resposta completa (%)	5,1
Resposta parcial (%)	67,9
ORR aos 6 meses (%)	43,6
IC 95% da ORR aos 6 meses (%)	32,4; 55,3
#K-M duração da resposta (primária), mediana, semanas (IC 95%)	23,9 (11,43; 50,43)
Tempo até à resposta, mediana, semanas (intervalo)	4,43 (3,7; 80,1)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; ORR = taxa de resposta global; K-M = Kaplan-Meier; NR = não alcançado; ITT = intenção de tratar

Nota: Data de corte: 02 de setembro de 2022

Nota: IC exato bilateral do ORR foi calculado utilizando o método de Clopper Pearson.

Nota: A população de respondedores foi utilizada para a duração da resposta e tempo até à resposta. As percentagens são calculadas com base no número da população ITT.

#A duração da resposta (primária) é definida como o tempo desde a primeira resposta até à deterioração da melhor resposta (por exemplo, RC para RP ou RP-RR), o início de novo tratamento sistémico ou morte.

ORR - definida como a proporção de indivíduos que alcançaram uma resposta completa (CR) ou uma resposta parcial (PR) em qualquer momento na ausência de novo tratamento sistémico para DECHc de acordo com os Critérios do Projeto de Consenso de 2014 do NIH para Ensaios Clínicos em DECHc, e conforme avaliado pelos investigadores.

População pediátrica

Um total de 3 doentes adolescentes foram tratados com belumosudil 200 mg uma vez por dia nos estudos clínicos de intervenção e foram observadas respostas ao belumosudil nestes doentes. A segurança e eficácia do belumosudil em adolescentes com idades entre 12 e 18 anos são suportadas por evidências do estudo KD025-213.

No estudo KD025-213, dois doentes adolescentes foram tratados com belumosudil 200 mg uma vez por dia. Um deles alcançou uma RP. O doente mostrou um tempo até à resposta (TTR) de 53 dias e uma duração de resposta (DOR) de 820 dias.

Com base nas previsões do modelo de farmacocinética (PK), espera-se que a eficácia e segurança sejam semelhantes em doentes adolescentes e adultos.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com belumosudil em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da doença do enxerto contra hospedeiro crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização condicional

Este medicamento foi autorizado sob um regime designado por "Autorização Condicional". Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos anualmente, nova informação sobre este medicamento e este RCM será atualizado se necessário.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A T_{max} mediana do belumosudil em todos os estudos foi de aproximadamente 3 horas. Após uma dose oral única de belumosudil 200 mg, a biodisponibilidade absoluta média (coeficiente de variação %) foi de 64% (17%).

Efeitos dos alimentos

Em indivíduos saudáveis, a administração de uma dose única de 200 mg de belumosudil com uma refeição rica em gorduras e calorias (800 a 1000 quilocalorias com aproximadamente 50% do conteúdo calórico total da refeição proveniente de gordura) aumentou a C_{max} do belumosudil para 2,25 vezes a observada após administração em jejum e a AUC para 2 vezes a observada após administração em jejum. A T_{max} mediana foi atrasada em 0,5 hora.

Com base na modelação PK populacional, a AUC média no estado estacionário (coeficiente de variação %) em doentes com DECHc a receber 200 mg uma vez por dia administrados com alimentos foi de 18800 (33%) h•ng/mL; a C_{max} média no estado estacionário foi de 2230 (31%) ng/mL. Com administração uma vez por dia, as concentrações no estado estacionário de belumosudil foram alcançadas com uma razão de acumulação de 1,2.

Distribuição

Com base na modelação PK populacional, a farmacocinética foi descrita por um modelo bicompartimental com uma semivida de distribuição média de 1,57 h (78%). O volume médio aparente de distribuição do belumosudil (coeficiente de variação %, CV) do compartimento central foi de 35,8 L (93%). Em preparações *in vitro*, a ligação à albumina sérica humana foi de 99,9% e a ligação à glicoproteína ácida α 1 humana foi de 98,6%.

Biotransformação

Com base na avaliação *in vitro*, o CYP3A4 foi a isoforma CYP predominante responsável pelo metabolismo do belumosudil, embora CYP2C8, CYP2D6 e UGT1A9 tenham contribuído em menor extensão.

Eliminação

Os resultados da modelação PK populacional em doentes com DECHc mostraram que a semivida de eliminação média do belumosudil (coeficiente de variação %, CV) foi de 32,9 h (15%). A depuração média aparente do belumosudil em doentes (%CV) foi de 12,5 L/h (38%).

Os resultados do estudo de Balanço de Massa Humana indicaram que a excreção fecal é a principal via de excreção (85% da dose). Da dose recuperada nas fezes, 30% era belumosudil inalterado. Menos de 5% da dose foi recuperada na urina.

Linearidade/não-linearidade

A exposição ao belumosudil (C_{max} e AUC) parece ser ligeiramente superior à proporcionalidade da dose no intervalo de doses de 20 a 500 mg uma vez por dia, mas menos que proporcional à dose para doses

acima de 500 mg em indivíduos saudáveis. Em indivíduos com DECHc, o aumento da exposição entre 200 e 400 mg é aproximadamente proporcional.

Populações especiais

Com base na análise PK populacional, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do belumosudil em relação à idade (20 a 77 anos), raça, género ou peso (38,6 a 143 kg).

Compromisso renal

Com base na análise PK populacional, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do belumosudil em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. O compromisso renal grave não foi estudado.

Compromisso hepático

Após uma dose única de 200 mg de belumosudil, as alterações na exposição ao belumosudil em indivíduos com vários graus de compromisso hepático com base na pontuação Child-Pugh sem DECH hepática em relação a indivíduos com função hepática normal são mostradas na Tabela 4.

Tabela 4: Efeito de vários graus de compromisso hepático na exposição ao belumosudil

Categoria de compromisso hepático	Alterações na exposição ao belumosudil em indivíduos com compromisso hepático em comparação com indivíduos com função hepática normal			
	Concentrações totais (Livre + Ligada)		Concentrações livres	
	Cmax	AUC	Cmax	AUC
Ligeiro (Child-Pugh A)	Aumento de 1,2 vezes	Aumento de 1,4 vezes	Diminuição de 14%	Diminuição de 19%
Moderado (Child-Pugh B)	Diminuição de 6%	Aumento de 1,5 vezes	Diminuição de 12%	Aumento de 1,4 vezes
Grave (Child-Pugh C)	Aumento de 1,3 vezes	Aumento de 4,2 vezes	Aumento de 5,4 vezes	Aumento de 16 vezes

População pediátrica

Não foram observados sinais de dissimilaridade PK em três doentes adolescentes dos quais estavam disponíveis dados PK escassos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de dose repetida, foi observada toxicidade em níveis de concentração plasmática média de belumosudil abaixo ou semelhantes à exposição humana esperada e nos estudos de toxicidade na reprodução, a toxicidade foi observada abaixo da exposição humana esperada.

Não foi identificada evidência de risco especial para humanos em farmacologia de segurança ou genotoxicidade em estudos *in vitro* e *in vivo*.

Toxicidade de dose repetida

Em estudos de dose oral repetida em ratos e cães, os efeitos adversos observados em uma ou ambas as espécies incluíram toxicidades no trato gastrointestinal (êmeze, fezes soltas e/ou conteúdo anormal preto, aumento da salivação), fígado (enzimas hepáticas elevadas, hipertrofia/aumento do peso do órgão e colestase/inflamação), rim (aumento do nitrogénio ureico sanguíneo, alterações tubulares, pigmentação, gotículas de proteína intracelular no epitélio), sistema hemolinfóide (anemia regenerativa, depleção de linfócitos no baço e timo) e sistema reprodutivo.

Compromisso da fertilidade

Em ratos e cães machos, as toxicidades incluíram pesos mais baixos do epidídimo e dos testículos associados a achados anormais de esperma, como degeneração bilateral multifocal dos espermatozoides no epidídimo e nos testículos, e espermátides multinucleados nos testículos, motilidade e contagem reduzidas de esperma; nos estudos de dose repetida, as alterações foram reversíveis em cães, mas não totalmente reversíveis em ratos.

Em ratos fêmeas, foram observados pesos uterinos mais baixos que se correlacionaram com hipoplasia uterina/cervical e diminuição do desenvolvimento folicular nos ovários relacionados com efeitos adversos de redução do peso corporal. Estas alterações foram reversíveis.

Toxicidade na reprodução e desenvolvimento

Efeitos adversos em ratos fêmeas (tratados com belumosudil ou não tratados, mas acasalados com machos tratados) incluíram aumento da perda pré ou pós-implantação, diminuição do número de embriões viáveis e malformações fetais, incluindo ausência de ânus e cauda, onfalocele e cabeça em forma de cúpula.

Em coelhos, foram observados toxicidade materna e efeitos no desenvolvimento embrio-fetal (incluindo aborto espontâneo, aumento da perda pós-implantação, diminuição da percentagem de fetos vivos, diminuição do peso fetal e malformações esqueléticas/externas).

Carcinogenicidade

Não foram relatados efeitos carcinogénicos em ratinhos transgénicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose, microcristalina
Hipromelose
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio
Sílica, coloidal anidra

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)

Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno resistente a crianças e um dessecante de gel de sílica.

Tamanho da embalagem: 28 ou 30 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A fim de confirmar a eficácia e segurança de Rezurock em doentes adultos e pediátricos (com idade igual ou superior a 12 anos e um peso corporal de pelo menos 40 kg) com DECHc quando outros medicamentos aprovados para a DECHc proporcionam benefício clínico limitado ou não são adequados, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve apresentar os resultados finais do Estudo EFC22965, um estudo de fase III, aleatorizado, aberto e multicêntrico de belumosudil em comparação com a melhor terapêutica disponível, de acordo com um protocolo acordado.	Q4 2029

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

REZUROCK 200 mg comprimidos revestidos por película
belumosudil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém mesilato de belumosudil equivalente a 200 mg de belumosudil.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o dessecante.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rezurock 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

REZUROCK 200 mg comprimidos revestidos por película
belumosudil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém mesilato de belumosudil equivalente a 200 mg de belumosudil.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2015/001 28 comprimidos

EU/1/26/2015/002 30 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Rezurock 200 mg comprimidos revestidos por película

belumosudil

- ▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Rezurock e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rezurock
3. Como tomar Rezurock
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rezurock
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rezurock e para que é utilizado

Rezurock contém a substância ativa belumosudil que pertence a um grupo de medicamentos chamados imunossuppressores.

Rezurock é utilizado para tratar doentes adultos e pediátricos (com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso corporal de pelo menos 40 kg) com doença do enxerto contra hospedeiro crónica (DECHc) quando outras opções de tratamento proporcionam benefício clínico limitado, não são adequadas ou já foram esgotadas.

A DECH crónica pode acontecer semanas a meses após ter sido submetido a um transplante de medula óssea ou de células estaminais (células formadoras do sangue). As células transplantadas do dador (o enxerto) atacam o seu corpo (o hospedeiro), causando inflamação e danos em muitos órgãos como a pele, fígado ou sistema digestivo.

A substância ativa em Rezurock, belumosudil, funciona bloqueando uma enzima (proteína) chamada ROCK2 que está envolvida no funcionamento do seu sistema imunitário (as defesas naturais do corpo). Isto reduz a inflamação e danos adicionais aos órgãos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rezurock

Não tome Rezurock

1. se tem alergia ao belumosudil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
2. se está grávida ou a amamentar
3. se tem problemas hepáticos graves sem DECH hepática

Se não tem a certeza se as condições acima se aplicam a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rezurock.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rezurock se:

- está grávida ou planeia engravidar, uma vez que Rezurock pode prejudicar o seu bebé ainda não nascido (ver secção "Gravidez, amamentação, fertilidade e contraceção").
- está a amamentar ou planeia amamentar, uma vez que Rezurock pode potencialmente causar efeitos indesejáveis graves numa criança amamentada (ver secção "Gravidez, amamentação, fertilidade e contraceção").
- tem quaisquer problemas hepáticos. Deve fazer análises ao sangue antes e durante o tratamento com Rezurock, incluindo análises para monitorizar o funcionamento do seu fígado.
- está a tomar outros medicamentos (ver secção "Outros medicamentos e Rezurock").

Crianças

Não dê Rezurock a crianças com menos de 12 anos de idade ou com um peso corporal inferior a 40 kg, porque Rezurock não foi estudado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Rezurock

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Rezurock pode afetar a forma como outros medicamentos funcionam, e outros medicamentos podem afetar a forma como Rezurock funciona.

Especialmente informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, pois o seu médico pode precisar de alterar a dose destes medicamentos ou a dose de Rezurock.

Os seguintes medicamentos podem diminuir a efetividade de Rezurock ao diminuir a quantidade de Rezurock no sangue:

- Rifampicina (utilizada para a tuberculose).
- Inibidores da bomba de prótons como omeprazol ou rabeprazol (utilizados para diminuir a produção de ácido no estômago).
- Outros agentes redutores de ácido gástrico (utilizados para diminuir a produção de ácido no estômago).

Rezurock pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis destes medicamentos ao aumentar as quantidades destes medicamentos no sangue:

- Estatinas como rosuvastatina (utilizadas para baixar o colesterol).
- Dabigatran (utilizado para prevenir a formação de coágulos sanguíneos no corpo).
- Raltegravir (para o VIH).
- Sirolímus ou tacrolímus (utilizados para prevenir a doença do enxerto contra hospedeiro).

Se não tem a certeza se alguma das situações acima se aplica a si, fale com o seu médico antes de tomar Rezurock.

Enquanto estiver a tomar Rezurock, nunca deve começar a tomar um novo medicamento sem verificar primeiro com o seu médico. Isto inclui medicamentos sujeitos a receita médica, medicamentos não sujeitos a receita médica (medicamentos de venda livre) e medicamentos à base de plantas ou alternativos.

Mantenha uma lista de todos os medicamentos que toma para mostrar ao seu médico e farmacêutico quando receber um novo medicamento.

Rezurock com alimentos

Rezurock deve ser tomado com alimentos. Ver secção 3.

Gravidez, amamentação, fertilidade e contraceção

Informe o seu médico imediatamente se está grávida, pensa que pode estar grávida ou se está a amamentar. Se está a planear ter um bebé, peça aconselhamento ao seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Não tome Rezurock durante a gravidez porque Rezurock pode prejudicar o seu bebé por nascer. O seu médico verificará se está grávida antes de iniciar o tratamento. Se engravidar durante o tratamento com Rezurock, fale com o seu médico imediatamente.

Contraceção

Se é uma mulher em idade fértil, o seu médico verificará se está grávida antes de iniciar o tratamento com Rezurock. Isto porque Rezurock pode prejudicar um bebé por nascer. Deve utilizar um método contraceptivo (de controlo da natalidade) fiável e altamente eficaz durante o seu tratamento com Rezurock e durante pelo menos uma semana após a última dose.

Se é um homem com uma parceira em idade fértil, a sua parceira deve evitar engravidar enquanto estiver a tomar Rezurock. Deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante todo o seu tratamento com Rezurock e durante pelo menos uma semana após a última dose.

Fale com o seu médico sobre quais os métodos contraceptivos apropriados para si durante o tratamento com Rezurock.

Amamentação

Não amamente durante o tratamento com Rezurock e durante pelo menos uma semana após a última dose. Rezurock pode ser prejudicial para uma criança amamentada.

Fertilidade

Com base em estudos em animais, Rezurock pode causar infertilidade temporária.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se sentir cansaço ou tonturas após tomar Rezurock, não conduza nem utilize máquinas.

Rezurock contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar Rezurock

Tome Rezurock exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico em caso de dúvida.

A dose recomendada para adultos e adolescentes (12 anos de idade ou mais e com peso de pelo menos 40 kg) é um comprimido (contendo 200 mg de belumosudil) tomado uma vez por dia por via oral (pela boca) à mesma hora todos os dias.

Engula o comprimido inteiro com um copo de água e com uma refeição.

O seu médico pode aumentar a sua dose de Rezurock se também estiver a tomar certos medicamentos que podem afetar como o belumosudil funciona.

O seu médico pode dizer-lhe para parar de tomar Rezurock temporariamente ou permanentemente, dependendo de como tolera o tratamento.

Duração do tratamento

Deve continuar o tratamento até que o seu médico lhe diga para parar.

Se tomar mais Rezurock do que deveria

Se tomar demasiado Rezurock, informe o seu médico ou dirija-se ao hospital mais próximo imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Se se esquecer de tomar Rezurock

Se se esquecer de uma dose de Rezurock, deve tomá-la assim que se lembrar no mesmo dia apenas se:

- toma Rezurock uma vez por dia e passaram menos de 12 horas desde a hora prevista para a sua dose
 - toma Rezurock duas vezes por dia e passaram menos de 6 horas desde a hora prevista para a sua dose
- Após tomar a dose em falta, tome a sua próxima dose de Rezurock à hora habitual.

Se se esquecer de uma dose de Rezurock, não deve tomá-la se:

- toma Rezurock uma vez por dia e passaram mais de 12 horas desde a hora prevista para a sua dose
 - toma Rezurock duas vezes por dia e passaram mais de 6 horas desde a hora prevista para a sua dose
- Nestes casos, salte a dose em falta e tome a sua próxima dose de Rezurock à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se estiver doente após tomar Rezurock

Se estiver doente (vomitar) após tomar Rezurock, não tome outra dose de Rezurock. Tome a sua próxima dose de Rezurock à hora habitual.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves.

Efeitos indesejáveis graves

Informe o seu médico imediatamente se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Tosse, dor no peito, falta de ar, febre. Estes podem ser sintomas de pneumonia.
- Sensação de não conseguir respirar ou pensar adequadamente. Estes podem ser sintomas de hipoxia (baixo oxigénio).
- Inflamação do tecido profundo da pele. Estes podem ser sintomas de celulite.
- Dor de barriga, diarreia, febre. Estes podem ser sintomas de uma infeção do intestino grosso.
- Inflamação que afeta as pálpebras e a pele circundante. Estes podem ser sintomas de celulite periorbitária.
- Febre, arrepios e pressão arterial baixa. Estes podem ser sintomas de bacteriemia estafilocócica (infeção na corrente sanguínea).
- Constipação, infeção do nariz ou garganta (infeção do trato respiratório superior).
- Sensação de falta de ar e dor no peito. Estes podem ser sintomas de embolia pulmonar (coágulo num vaso sanguíneo nos pulmões).
- Diarreia.
- Sentir-se enjoado (náuseas).
- Feridas na língua que não cicatrizam podem ser um sinal da presença de células anormais (que podem tornar-se cancerosas). Estes podem ser sintomas de displasia da língua.
- Vômitos.
- Sensação de muita fraqueza, vômitos, febre, arrepios, confusão, batimento cardíaco acelerado. Estes podem ser sintomas de dois ou mais sistemas de órgãos que estão a falhar em suportar as necessidades do seu corpo (síndrome de disfunção múltipla de órgãos).

Outros efeitos indesejáveis

Outros efeitos indesejáveis possíveis incluem os seguintes listados abaixo. Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves, informe o seu médico.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Dores de cabeça
- Cansaço extremo

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Contagem baixa de glóbulos vermelhos (anemia)
- Uma glândula tiroide pouco ativa (hipotireoidismo)
- Diminuição do apetite
- Níveis elevados de açúcar no sangue (hiperglicemia)
- Níveis baixos de fosfato no sangue (hipofosfatemia)

- Níveis elevados de gordura no sangue (hiperlipidemia)
- Lesão dos nervos nos braços e pernas (neuropatia periférica)
- Tonturas
- Sensações como dormência, formiguelo, tipo “picadas e agulhas” (parestesia)
- Pressão arterial alta (hipertensão)
- Falta de ar súbita ou dificuldade em respirar (dispneia)
- Tosse
- Obstipação
- Dor de barriga (abdominal)
- Inchaço abdominal
- Desconforto abdominal
- Dor nas costas
- Espasmos musculares
- Dor nas articulações (artralgia)
- Inchaço especialmente dos tornozelos e pés (edema periférico)
- Febre
- Teste de função hepática anormal
- Perda de peso
- Aumento dos níveis de creatina fosfoquinase, uma enzima (proteína) que é libertada no sangue quando o músculo está danificado
- Diminuição dos níveis sanguíneos de plaquetas, componentes que ajudam o sangue a coagular
- Níveis aumentados de creatinina, um sinal de agravamento dos problemas renais
- Diminuição da contagem sanguínea de linfócitos, um tipo de glóbulo branco
- Contagem de glóbulos brancos diminuída
- Dor de barriga, diarreia, febre. Estes podem ser sintomas de gastroenterite
- Inflamação do nariz e garganta
- Infecção dos seios paranasais
- Dor de cabeça (enxaqueca)
- Tensão arterial baixa
- Comichão
- Erupção cutânea
- Inflamação da pele com bolhas grandes (dermatite bolhosa)
- Sensação de mal-estar geral (mal-estar geral)
- Inchaço local
- Amarelecimento da pele e dos olhos (bilirrubina conjugada aumentada)
- Aumento dos níveis de procalcitonina, uma proteína no sangue que é um marcador de infecção

O seu médico pode alterar a sua dose de Rezurock, interromper temporariamente ou parar permanentemente o tratamento com Rezurock se tiver certos efeitos indesejáveis.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rezurock

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rezurock

A substância ativa é belumosudil (como mesilato). Cada comprimido contém 200 mg de belumosudil.

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, hipromelose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra.

Revestimento do comprimido: álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol (E1521), talco (E553b), óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Rezurock e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Rezurock são comprimidos de cor amarelo pálido a amarelo, de forma oval, com "KDM" gravado num lado e "200" no outro lado.

Rezurock está disponível num frasco de plástico com um fecho resistente a crianças num tamanho de embalagem de 28 ou 30 comprimidos revestidos por película. O frasco contém uma saqueta de dessecante.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>

ANEXO IV

CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO CONDICIONAL APRESENTADOS(AS) PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE
MEDICAMENTOS

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.