

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

REZUROCK 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține mesilat de belumosudil, echivalent cu belumosudil 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimat de formă ovală, de culoare galben pal până la galben, inscripționat cu "KDM" pe o față și "200" pe cealaltă față, cu dimensiuni de 7,4 x 14,8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

REZUROCK este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg) cu boala grefă-contra-gazdă cronică (BGCGc) atunci când alte opțiuni de tratament oferă beneficii clinice limitate, nu sunt adecvate sau au fost epuizate.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul bolii grefă-contra-gazdă cronică (BGCGc).

Doze

Doza recomandată este de 200 mg, administrată oral o dată pe zi, în timpul mesei.

Tratamentul este recomandat până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuată o hemoleucogramă completă și teste ale funcției hepatice (vezi pct. 4.4). Inițierea tratamentului cu belumosudil la pacienții cu valori ale trombocitelor $< 50 \times 10^9/l$ sau cu număr absolut al neutrofilelor $< 1,5 \times 10^9/l$ trebuie să se bazeze pe monitorizarea atentă a valorilor de laborator și a evaluării clinice.

Modificări ale dozei din cauza reacțiilor adverse

Testele funcției hepatice trebuie efectuate cel puțin lunar, pe toată durata tratamentului (vezi pct. 4.4).

Modificările recomandate ale dozei în cazul reacțiilor adverse sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Modificări recomandate ale dozei în caz de reacții adverse

Reacție adversă	Severitate*	Modificarea dozei
Hepatotoxicitate	Gradul 3 ALT sau AST (> 5 până la 20 × LSVN) sau Gradul 2 bilirubină (> 1,5 până la 3 × LSVN)	Se întrerupe tratamentul până la revenirea la ≤ gradul 1, apoi se reia doza recomandată de belumosudil și se monitorizează analizele de laborator pentru toxicitate.
	Gradul 4 ALT sau AST (> 20 × LSVN) sau Gradul ≥ 3 bilirubină (> 3 × LSVN)	Se oprește definitiv tratamentul.
Alte reacții adverse (vezi pct. 4.8)	Gradul 3	Se întrerupe tratamentul până la revenirea la ≤ gradul 1, apoi se reia doza recomandată de belumosudil și se monitorizează toxicitatea.
	Gradul 4	Se oprește definitiv tratamentul.

ALT = alanin-aminotransferază; AST = aspartat-aminotransferază; LSVN = limita superioară a valorilor normale

*Gradul 1 este ușor, Gradul 2 este moderat, Gradul 3 este sever, Gradul 4 pune viața în pericol. Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național al Cancerului Versiunea 4.03 (NCI-CTCAE v4.03)

Modificări ale dozei din cauza interacțiunilor medicamentoase

Inductorii enzimatici puternici ai CYP3A4 și inhibitorii pompei de protoni scad expunerea la belumosudil (vezi pct. 4.5).

Inductori puternici ai CYP3A

Doza recomandată este de 200 mg de două ori pe zi, în timpul mesei, atunci când se administrează concomitent cu inductori puternici ai CYP3A.

Inhibitori ai pompei de protoni

Doza recomandată este de 200 mg de două ori pe zi, în timpul mesei, atunci când se administrează concomitent cu inhibitorii ai pompei de protoni.

Doză întârziată sau omisă

În cazul unei doze întârziate sau omise:

O doză trebuie administrată cât mai curând posibil în aceeași zi dacă:

- o doză de 200 mg este omisă și au trecut 12 ore sau mai puțin de 12 ore, în cazul administrării unei doze unice zilnice SAU
- o doză de 200 mg este omisă și au trecut 6 ore sau mai puțin de 6 ore, în cazul administrării de două ori pe zi (vezi pct. 4.5)

Pentru următoarea doză, trebuie reluat programul obișnuit.

Nu trebuie administrată o doză dacă:

- o doză este omisă și au trecut mai mult de 12 ore, în cazul administrării unei doze zilnice SAU
- o doză este omisă și au trecut mai mult de 6 ore, în cazul administrării de două ori pe zi (vezi pct. 4.5)

Pentru următoarea doză, trebuie reluat programul obișnuit.

Dacă un pacient prezintă vărsături după administrarea unei doze, următoarea doză trebuie administrată la ora obișnuită.

În cazul omiterii unei doze, pacientul trebuie instruit să nu ia doze suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Este contraindicată utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) fără BGCG hepatică (vezi pct. 4.3). Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) fără BGCG hepatică (vezi pct. 5.2).

Nu se recomandă ajustarea dozei la administrarea de belumosudil la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei ≥ 30 ml/min).

Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau pentru pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 5.2). Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește siguranța și eficacitatea în timpul tratamentului cu belumosudil.

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Nu se recomandă ajustări suplimentare ale dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea REZUROCK la copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani și cu greutatea corporală sub 40 kg nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Pentru administrare pe cale orală.

Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi cu apă, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi, în timpul mesei (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

Pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) fără BGCG hepatică (vezi pct. 5.2).

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Femei cu potențial fertil

Femeilor cu potențial fertil trebuie să li se verifice statusul sarcinii înainte de inițierea tratamentului cu belumosudil și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu belumosudil și timp de cel puțin o săptămână după ultima doză de belumosudil.

În cazul apariției sarcinii în timpul tratamentului cu belumosudil, trebuie efectuată o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc, însoțită de o consiliere atentă privind potențialele riscuri pentru făt (vezi pct. 4.6). Pacienta trebuie informată cu privire la potențialul risc pentru făt.

Pacienți de sex masculin cu partenere cu potențial fertil

În timpul tratamentului cu belumosudil, pacienții de sex masculin cu partenere cu potențial fertil trebuie informați că partenerii lor trebuie să evite să rămână gravide și cu privire la potențialele riscuri pentru făt.

Pacienții de sex masculin cu partenere cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu belumosudil și timp de o săptămână după ultima doză de belumosudil (vezi pct. 4.6).

Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului și timp de cel puțin o săptămână după ultima doză de belumosudil (vezi pct. 4.6).

Fertilitatea

Pe baza constatărilor testiculare și a efectelor asupra spermei observate în studiile la animale efectuate la șobolani și câini, belumosudilul poate afecta fertilitatea masculină (vezi pct. 4.6).

Hepatotoxicitate

În studiile clinice efectuate cu belumosudil au fost observate creșteri ale valorilor testelor funcției hepatice, care au apărut în general la începutul tratamentului, incidența scăzând ulterior (vezi pct. 4.8). Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului și monitorizate cel puțin lunar în timpul tratamentului, iar doza trebuie ajustată în caz de toxicitate de grad ≥ 2 (vezi pct. 4.2).

Substraturi CYP3A4 și P-gp

Belumosudilul este un inhibitor atât al CYP3A4, cât și al P-gp. Administrarea concomitentă de belumosudil cu medicamente care sunt substraturi atât ale CYP3A4, cât și ale P-gp (de exemplu, tacrolimus, sirolimus) poate duce la o creștere a concentrațiilor plasmatice ale acestora (vezi pct. 4.5). Ca urmare, poate fi necesară ajustarea dozelor, în conformitate cu informațiile de prescriere respective. Se recomandă monitorizarea atentă a medicamentului, până la atingerea stării de echilibru.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul inductorilor enzimatici CYP3A asupra belumosudilului

Administrarea concomitentă de doze repetate de rifampicină (un inductor enzimatic puternic al CYP3A4) a scăzut C_{max} a belumosudilului cu 59% și ASC cu 72%. Administrarea concomitentă de inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 (de exemplu carbamazepină, fenitoină, rifampin [rifampicină], sunătoare [*Hypericum perforatum*]) cu belumosudil poate scădea expunerea la belumosudil, ceea ce poate reduce eficacitatea. Nu se recomandă administrarea concomitentă de inductori enzimatici puternici ai CYP3A4. Cu toate acestea, dacă este necesară administrarea concomitentă, doza de belumosudil trebuie crescută la 200 mg de două ori pe zi. Se recomandă reluarea administrării dozei de belumosudil 200 mg o dată pe zi în decurs de 1 zi după ultima administrare a inductorului enzimatic puternic al CYP3A.

Administrarea concomitentă a inductorilor enzimatici moderați ai CYP3A4, de exemplu efavirenz, este de așteptat să aibă un efect redus asupra belumosudilului, comparativ cu inductorii enzimatici puternici ai CYP3A4. Administrarea concomitentă a inductorilor enzimatici moderați ai CYP3A4 cu belumosudil poate scădea expunerea la belumosudil. Nu se recomandă ajustarea dozei.

Efectul inhibitorilor pompei de protoni asupra belumosudilului

Administrarea concomitentă de doze repetate de rabeprazol a scăzut C_{max} a belumosudilului cu 87% și ASC cu 80%. Administrarea concomitentă de doze repetate de omeprazol a scăzut C_{max} a belumosudilului cu 68% și ASC cu 47%. Administrarea concomitentă a inhibitorilor pompei de protoni cu belumosudil poate scădea expunerea la belumosudil, ceea ce poate reduce eficacitatea. Prin urmare, doza de belumosudil trebuie crescută la 200 mg de două ori pe zi.

Efectul altor medicamente care reduc aciditatea gastrică asupra belumosudilului

Administrarea concomitentă a belumosudilului cu medicamente care reduc aciditatea gastrică (de exemplu, antagonist al H₂ și antiacide), altele decât inhibitorii pompei de protoni, poate scădea expunerea la belumosudil. Nu se recomandă ajustarea dozei. Se recomandă administrarea de belumosudil cu 2 ore înainte sau la 12 ore după administrarea medicamentului care reduce aciditatea gastrică.

Efectul belumosudilului asupra altor medicamente

Belumosudilul este un inhibitor al OATP1B1 și BCRP. Administrarea concomitentă a belumosudilului (200 mg o dată pe zi) a crescut ASC și C_{max} ale rosuvastatinei (substrat al OATP1B1 și BCRP) de 4,4 ori și, respectiv, de 3,6 ori. Nu este recomandată administrarea concomitentă a belumosudilului cu substraturi ale OATP1B1 și BCRP, pentru care modificările concentrației pot duce la toxicități grave. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, doza (dozele) substratului OATP1B1 și BCRP trebuie redusă (reduse), în conformitate cu informațiile medicamentului respectiv.

Belumosudilul este un inhibitor al P-gp. Administrarea concomitentă de belumosudil (200 mg o dată pe zi) a crescut ASC și C_{max} ale dabigatranului (substrat al P-gp) de 2,1 ori și, respectiv, de 2,4 ori. Nu este recomandată administrarea concomitentă a belumosudilului cu substraturi ale P-gp pentru care mici modificări ale concentrației pot duce la toxicități grave. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, doza (dozele) substratului P-gp trebuie redusă (reduse), în conformitate cu informațiile medicamentului respectiv.

Belumosudilul este un inhibitor al UGT1A1. Administrarea concomitentă a belumosudilului (200 mg o dată pe zi) cu raltegravir (substrat al UGT1A1) a redus expunerea la raltegravir glucuroconjugat cu 40%. Nu se recomandă administrarea concomitentă a belumosudilului cu substraturi sensibile ale UGT1A1, pentru care mici modificări ale concentrației pot duce la toxicități grave. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, doza (dozele) de substrat UGT1A1 trebuie redusă (reduse), în conformitate cu informațiile medicamentului respectiv.

Substraturi ale CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4

Rezultatele studiilor *in vitro* au demonstrat că belumosudilul este un inhibitor reversibil și dependent de timp al CYP1A2 și CYP3A4/5 și un inhibitor dependent de timp al CYP2C19.

Inhibarea clinică ale acestor enzime CYP în prezența belumosudilului nu poate fi exclusă la doza recomandată de 200 mg o dată pe zi. Nu se recomandă administrarea concomitentă a belumosudilului cu substraturi sensibile ale acestor enzime, pentru care mici modificări ale concentrației pot duce la toxicități grave. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, doza (dozele) substratului trebuie redusă (reduse), în conformitate cu informațiile medicamentului respectiv.

Tacrolimus și sirolimus

Belumosudil este un inhibitor atât al CYP3A4, cât și al P-gp. Administrarea concomitentă a belumosudilului cu medicamente care sunt substraturi atât ale CYP3A4, cât și P-gp (de exemplu, tacrolimus, sirolimus) poate duce la o creștere semnificativă a concentrațiilor acestora. Se recomandă monitorizarea atentă a medicamentului, până la atingerea stării de echilibru (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/contracepția la bărbați și femei

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu belumosudil și timp de cel puțin o săptămână după ultima doză de belumosudil (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Pacienții de sex masculin cu parteneri cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu belumosudil și timp de o săptămână după ultima doză de belumosudil (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Nu există date privind utilizarea belumosudilului la femeile gravide.

Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). REZUROCK este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). REZUROCK nu este recomandat femeilor cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive foarte eficiente.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă belumosudilul/metaboliții acestuia se excretă în laptele animal sau matern. Nu se poate exclude un risc pentru sugar. Alăptarea este contraindicată (vezi pct. 4.3) în timpul tratamentului cu REZUROCK și timp de cel puțin o săptămână după ultima doză (vezi pct. 4.4).

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om pentru a determina potențialele efecte ale belumosudilului asupra fertilității la femei și bărbați.

Studiile efectuate la șobolani privind toxicitatea după doze repetate de belumosudil au demonstrat reacții adverse de toxicitate generală, manifestate prin greutate corporală mică, care pot duce la afectarea fertilității femelelor (vezi pct. 5.3).

Pe baza constatărilor testiculare și a efectelor asupra spermei observate în studiile efectuate la animale, belumosudilul poate afecta fertilitatea masculină (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

REZUROCK are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Poate provoca oboseală sau amețeli (vezi pct. 4.8). Dacă pacienții prezintă simptome asociate, nu se recomandă conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost fatigabilitate (20,2%), diaree (12,8%), greață (11,7%), cefalee (10,6%), vărsături (8,5%) și creștere a valorilor aspartat-aminotransferazei (AST) (7,4%), creștere a valorilor alanin-aminotransferazei (ALT) (5,3%) și creștere a valorilor gama-glutamilttransferazei (GGT) (4,3%).

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3 sau 4 au fost pneumonia, hipoxia și diareea (2,1% fiecare).

Reacțiile adverse grave au fost pneumonie (2,1%) și celulită, infecție a intestinului gros, celulită periorbitală, bacteriemie stafilococică, infecție a tractului respirator superior, hipoxie, embolie pulmonară, diaree, greață, displazie a limbii, vărsături și sindrom de disfuncție multiplă de organe (1,1% fiecare).

Cea mai frecventă reacție adversă care a dus la întreruperea tratamentului a fost greața (2,1%).

Reacțiile adverse care au dus la întreruperea utilizării dozei au apărut la 14,9% dintre pacienți și au fost greață (2,1%) și gastroenterită, infecție a intestinului gros, celulită periorbitală, pneumonie, creștere a valorilor ALT, creștere a valorilor creatin fosfokinazei sanguine, creștere a valorilor GGT, creștere a valorilor procalcitoninei, diaree, vărsături, fatigabilitate, embolie pulmonară, neutropenie, artralgie, neuropatie periferică și dermatită buloasă (1,1% fiecare).

Datele de siguranță pe termen lung după 12 luni au demonstrat că 13,8% dintre pacienții din grupul tratat cu 200 mg o dată pe zi au prezentat cel puțin o reacție adversă asociată. Cele mai frecvente reacții adverse observate au fost diareea (4,3%), infecțiile căilor respiratorii superioare (2,1%), greața (2,1%) și scăderea în greutate (2,1%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 2 prezintă categoria de frecvență a reacțiilor adverse raportate în toate studiile clinice în regim deschis cu belumosudil 200 mg o dată pe zi la 94 de pacienți. Durata medie a tratamentului a fost de 9,18 luni (media între 0,46 și 83,75 luni).

Frecvența acestora este definită utilizând următoarele convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse

Reacții adverse	Toate gradele de severitate categorie de frecvență	Toate gradele (%)	Gradul 3-4 (%)
Infecții și infestări			
Infecții ale tractului respirator superior	Frecvente	4 (4,3)	0
Pneumonie	Frecvente	2 (2,1)	2 (2,1)
Celulită	Frecvente	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastroenterită	Frecvente	1 (1,1)	0
Infecție a intestinului gros	Frecvente	1 (1,1)	0
Rinofaringită	Frecvente	1 (1,1)	0

Celulită periorbitală	Frecvente	1 (1,1)	0
Sinuzită	Frecvente	1 (1,1)	1 (1,1)
Bacteriemie stafilococică	Frecvente	1 (1,1)	0
Tulburări hematologice și limfatice			
Anemie	Frecvente	3 (3,2)	0
Neutropenie	Frecvente	1 (1,1)	1 (1,1)
Tulburări endocrine			
Hipotiroidism	Frecvente	2 (2,1)	0
Tulburări metabolice și de nutriție			
Scădere a poftei de mâncare	Frecvente	6 (6,4)	1 (1,1)
Hiperglicemie	Frecvente	4 (4,3)	0
Hipofosfatemie	Frecvente	2 (2,1)	0
Hiperlipidemie	Frecvente	2 (2,1)	0
Tulburări ale sistemului nervos			
Cefalee	Foarte frecvente	10 (10,6)	0
Neuropatie periferică	Frecvente	4 (4,3)	0
Ameteli	Frecvente	2 (2,1)	0
Parestezie	Frecvente	2 (2,1)	0
Migrenă	Frecvente	1 (1,1)	0
Tulburări vasculare			
Hipertensiune arterială	Frecvente	2 (2,1)	1 (1,1)
Hipotensiune arterială	Frecvente	1 (1,1)	1 (1,1)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Dispnee	Frecvente	6 (6,4)	1 (1,1)
Tuse	Frecvente	2 (2,1)	0
Hipoxie	Frecvente	2 (2,1)	2 (2,1)
Embolie pulmonară	Frecvente	2 (2,1)	1 (1,1)
Tulburări gastro-intestinale			
Greață	Foarte frecvente	11 (11,7)	1 (1,1)
Diaree	Foarte frecvente	12 (12,8)	2 (2,1)
Vărsături	Frecvente	8 (8,5)	1 (1,1)
Constipație	Frecvente	5 (5,3)	1 (1,1)
Durere abdominală	Frecvente	2 (2,1)	0
Distensie abdominală	Frecvente	2 (2,1)	0
Disconfort abdominal	Frecvente	2 (2,1)	0
Displazie a limbii	Frecvente	1 (1,1)	0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Prurit	Frecvente	1 (1,1)	0
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	1 (1,1)	0
Dermatită buloasă	Frecvente	1 (1,1)	0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Durere de spate	Frecvente	3 (3,2)	0
Spasme musculare	Frecvente	2 (2,1)	0
Artralgie	Frecvente	2 (2,1)	0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Oboseală	Foarte frecvente	19 (20,2)	1 (1,1)

Edem periferic	Frecvente	3 (3,2)	0
Febră	Frecvente	2 (2,1)	0
Stare generală de rău	Frecvente	1 (1,1)	0
Edem localizat	Frecvente	1 (1,1)	0
Sindrom de disfuncție multiplă de organe	Frecvente	1 (1,1)	1 (1,1)
Tumefiere	Frecvente	1 (1,1)	0
Investigații diagnostice			
Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei	Frecvente	7 (7,4)	1 (1,1)
Valori crescute ale alanin-aminotransferazei	Frecvente	5 (5,3)	1 (1,1)
Valori crescute ale gama-glutamilttransferazei	Frecvente	4 (4,3)	1 (1,1)
Scădere în greutate	Frecvente	3 (3,2)	0
Valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine	Frecvente	3 (3,2)	0
Valori crescute ale concentrației plasmatice a creatin fosfokinazei	Frecvente	3 (3,2)	1 (1,1)
Trombocitopenie	Frecvente	2 (2,1)	0
Valori crescute ale creatininei sanguine	Frecvente	2 (2,1)	0
Limfopenie	Frecvente	2 (2,1)	0
Scădere a numărului de globule albe din sânge	Frecvente	2 (2,1)	1 (1,1)
Valori crescute ale bilirubinei conjugate	Frecvente	1 (1,1)	0
Procalcitonină crescută	Frecvente	1 (1,1)	0

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

AST, ALT și GGT au crescut în prima lună de tratament cu belumosudil, incidența scăzând ulterior. Pentru modificările recomandate ale dozei în urma creșterii valorilor enzimelor hepatice, vezi pct. 4.2. Pentru monitorizarea recomandată a enzimelor hepatice, vezi pct. 4.4.

Reacții hematologice

Anemia (toate gradele de severitate) a apărut la 12,5% dintre pacienți și anemia de gradul ≥ 3 a apărut la 4,2% dintre pacienți. Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește timpul până la prima apariție a anemiei între grupurile din analiza cumulată. Cea mai mare incidență a anemiei a fost între 3 și < 6 luni. Singurul eveniment de neutropenie severă a apărut în ziua 253, adică la aproximativ 8 luni după inițierea tratamentului cu belumosudil. Vezi modificările în cazul reacțiilor adverse, pct. 4.2.

Insuficiență renală

Nu au existat diferențe în ceea ce privește frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu BCGGc ușoară și moderată atunci când au fost evaluați pe baza funcției renale normale, a insuficienței renale ușoare și moderate. La pacienții cu BCGGc severă, s-a observat o frecvență mai mare a reacțiilor adverse la pacienții cu insuficiență renală moderată, comparativ cu pacienții cu insuficiență renală ușoară și cei cu funcție renală normală.

Copii și adolescenți

Experiența la adolescenți este limitată. În studiul KD025-213 s-a administrat belumosudil unui număr total de trei pacienți adolescenți (2 în grupul tratat zilnic cu 200 mg o dată pe zi și 1 în grupul tratat cu 200 mg de două ori pe zi). După punerea pe piață și utilizarea ca tratament de ultimă instanță, la 112 adolescenți s-a administrat tratament cu belumosudil și s-au raportat informații privind siguranța. Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost greața (4,6%) și cefaleea (2,8%). Profilul de siguranță al belumosudilului la copii și adolescenți (cu vârsta ≥ 12 ani) cu

BGCGc a fost consecvent ca tip, natură și severitate cu profilul de siguranță cunoscut la pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște un antidot pentru supradozajul cu belumosudil. Au fost administrate doze unice de până la 1 000 mg, cu tolerabilitate acceptabilă la voluntarii sănătoși. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru semne sau simptome de reacții adverse și trebuie luate imediat toate măsurile de susținere adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA48

Mecanism de acțiune

Belumosudilul este un inhibitor selectiv al protein kinazei-2 (ROCK2) cu înveliș spiralat, asociat cu Rho, care mediază semnalizarea în funcția celulară imună și căile fibrotice.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologie cardiacă

La o expunere de 2,2 ori mai mare decât expunerea maximă la doza recomandată aprobată, belumosudilul nu prelungește intervalul QT în nicio măsură relevantă clinic.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul KD025-213

Studiul KD025-213 (N=155) a fost un studiu de fază 2, randomizat, deschis, multicentric, cu belumosudil pentru tratamentul pacienților cu BGCGc. Populația adultă în intenție de tratament (ITT) a inclus 156 de pacienți. Pacienții cu vârsta de 12 ani sau peste au fost eligibili pentru studiu dacă li s-au administrat 2 până la 5 linii anterioare de terapie sistemică și au necesitat terapie suplimentară. Pacienților eligibili li s-a administrat o doză stabilă de corticosteroizi timp de două săptămâni înainte de intrarea în studiu. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra belumosudil pe cale orală în doză de 200 mg o dată pe zi sau 200 mg de două ori pe zi. Pacienții au fost excluși din studiu dacă numărul trombocitelor a fost $< 50 \times 10^9/l$; numărul absolut de neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$; AST sau ALT $> 3 \times LSVN$; bilirubina totală $> 1,5 \times LSVN$; QTc(F) > 480 ms; RFGc < 30 ml/min/1,73 m²; sau FEV1 $\leq 39\%$.

Belumosudilul a fost adăugat la utilizarea continuă a terapiilor standard pentru BGCGc, cum sunt corticosteroizii, inhibitorii de calcineurină (INC, ciclosporina sau tacrolimus), sirolimus, ECP și/sau terapiile topice sau inhalatorii, conform ghidurilor instituționale, dacă la intrarea în studiu a existat o doză/un program stabil. Au fost permise creșteri tranzitorii ale dozelor de corticosteroizi (echivalentul a până la 1 mg/kg/zi de prednison) timp de până la 6 săptămâni pentru acutizarea BGCGc. O doză crescută de corticosteroizi timp de > 6 săptămâni sau mai mult de 2 episoade de

acutizare a BGCGc în timpul primelor 6 luni de tratament cu belumosudil a fost considerată ca eșec al tratamentului, la fel și inițierea unui nou tratament sistemic pentru BGCGc.

Dintre pacienții adulți înrolați în grupul de tratament cu 200 mg o dată pe zi (N=78), vârsta mediană a fost de 53 ani (interval: 21-77 ani), 63% au fost bărbați și 85% au fost caucazieni. Majoritatea (73%) pacienților au avut BGCGc severă, 81% dintre pacienți fiind refractari la ultima lor terapie sistemică înainte de înrolarea în studiu. Organele implicate la momentul inițial au fost pielea (82%), articulațiile/fascia (77%), ochii (73%), plămâni (35%), gura (53%), esofagul (30%), tractul gastro-intestinal (GI) superior (18%), tractul gastro-intestinal (GI) inferior (9%) și ficatul (13%). Cincizeci și unu la sută dintre pacienți au avut patru sau mai multe organe implicate. Cele mai frecvent utilizate tratamente sistemice concomitente pe care pacienții le utilizau în ziua 1 a Ciclului 1 în studiul KD025-213 au fost corticosteroizi, NCI (tacrolimus sau ciclosporină), sirolimus, MMF și ECP. Valoarea mediană a liniilor anterioare de tratamente sistemice pentru BGCGc a fost de 3,0. Studiul a înrolat, de asemenea, 2 pacienți adolescenți, cu vârsta de 12 și 13 ani, în grupul de tratament cu doza zilnică de 200 mg o dată pe zi.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității reprezentat de rata de răspuns global (RRG) a fost definit ca fiind proporția de subiecți care au obținut fie un răspuns complet (RC [remiterea tuturor manifestărilor în fiecare organ sau regiune]) sau un răspuns parțial (RP [ameliorare în cel puțin un organ sau centru, fără progresie în orice alt organ sau regiune]) la orice evaluare a răspunsului după momentul de referință, conform Proiectului de dezvoltare consensuală al NIH din 2014 privind criteriile pentru studii clinice în studiul BGCGc. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus durata răspunsului și timpul până la răspuns. Răspunsurile, inclusiv răspunsurile complete, au fost obținute pentru toate organele implicate (piele, ochi, gură, esofag, tractul gastro-intestinal superior, tractul gastro-intestinal inferior, ficat, plămâni și articulații/ fascie). Rezultatele RRG și criteriile finale secundare cheie sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Cea mai bună rată de răspuns global și alte rezultate privind eficacitatea, populația adultă ITT

Variabilă	Belumosudil 200 mg o dată pe zi (N = 78)
Rata de răspuns global (%)	73,1
Î 95% pentru RRG (%)	61,8; 82,5
Răspuns complet (%)	5,1
Răspuns parțial (%)	67,9
RRG la 6 luni (%)	43,6
Î 95% al RRG la 6 luni (%)	32,4; 55,3
# durata răspunsului K-M (primar), mediană, săptămâni (Î 95%)	23,9 (11,43; 50,43)
Timpul până la răspuns, mediană, săptămâni (interval)	4,43 (3,7; 80,1)

Abrevieri: Î = interval de încredere; RRG = rata de răspuns global; K-M = Kaplan-Meier;

ITT= intenție de tratament

Notă: Data limită: 02 septembrie 2022

Notă: Î bilateral al RRG, exact a fost calculat utilizând metoda Clopper Pearson.

Notă: Populația de răspuns a fost utilizată pentru durata răspunsului și timpul până la răspuns.

Procentele au fost calculate pe baza numărului de pacienți din populația ITT.

#Durata răspunsului (primar) este definită ca perioada de timp dintre primul răspuns și deteriorarea celui mai bun răspuns (de exemplu, CR la PR sau PR-LR), inițierea unui nou tratament sistemic sau decesul.

RRG - definită ca proporția de subiecți care au obținut un răspuns complet (RC) sau un răspuns parțial (RP) în orice moment în absența unui nou tratament sistemic pentru BGCGc conform Proiectului de dezvoltare consensuală NIH 2014 privind criteriile pentru studiile clinice în BGCGc și conform evaluării investigatorilor.

Copii și adolescenți

Un total de 3 pacienți adolescenți au fost tratați cu belumosudil 200 mg o dată pe zi în studiile clinice intervenționale și au fost observate răspunsuri la belumosudil la acești pacienți. Siguranța și eficacitatea belumosudilului la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani sunt susținute de dovezile din studiul KD025-213.

În studiul KD025-213, doi pacienți adolescenți au fost tratați cu belumosudil 200 mg o dată pe zi. Unul dintre ei a obținut un RP. Răspunsul a prezentat un timp de răspuns (TTR) de 53 de zile și durata răspunsului (DOR) de 820 de zile.

Pe baza predicțiilor modelului farmacocinetic, se preconizează că eficacitatea și siguranța vor fi similare la adolescenți și la pacienții adulți.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu belumosudil la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în boala grefă-contra-gazdă cronică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

T_{max} median al belumosudilului în cadrul studiilor a fost de aproximativ 3 ore. După administrarea orală a unei doze unice de 200 mg de belumosudil, biodisponibilitatea medie absolută (coeficientul de variație procentual) a fost de 64% (17%).

Efectele alimentelor

La subiecții sănătoși, administrarea unei doze unice de 200 mg de belumosudil împreună cu o masă bogată în grăsimi și calorii (800 până la 1 000 kilocalorii, cu aproximativ 50% din conținutul caloric total al mesei din grăsimi) a crescut C_{max} a belumosudilului de 2,25 ori, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar iar ASC a fost de 2 ori mai mare comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. T_{max} median a fost întârziat cu 0,5 ore.

Pe baza modelării FC populaționale, ASC medie la starea de echilibru (coeficientul de variație procentual) la pacienții cu BCGC cărora li s-a administrat 200 mg o dată pe zi împreună cu alimente a fost de 18 800 (33%) oră x ng/ml; C_{max} medie la starea de echilibru a fost de 2 230 (31%) oră x ng/ml. La administrarea o dată pe zi, concentrațiile de belumosudil la starea de echilibru au fost atinse cu un raport de acumulare de 1,2.

Distribuție

Pe baza modelării FC populaționale, farmacocinetica a fost descrisă printr-un model cu două compartimente, cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin distribuție de 1,57 ore (78%). Volumul mediu de distribuție aparent al belumosudilului (coeficient de variație procentual, CV) al compartimentului central a fost de 35,8 l (93%). În preparatele *in vitro*, legarea de albumina serică umană a fost de 99,9%, iar legarea de glicoproteina acidă $\alpha 1$ umană a fost de 98,6%.

Metabolizare

Pe baza evaluării *in vitro*, CYP3A4 a fost izoforma CYP predominantă responsabilă pentru metabolizarea belumosudilului, deși CYP2C8, CYP2D6 și UGT1A9 au contribuit într-o măsură mai mică.

Eliminare

Rezultatele modelării FC populaționale la pacienți cu BGCGc au arătat că timpul de înjumătățire al eliminării belumosudilului (coeficient de variație procentual, CV) a fost de 32,9 ore (15%). Clearance-ul mediu aparent al belumosudilului (% CV) la pacienți a fost de 12,5 l/oră (38%).

Rezultatele studiului privind bilanțul masei umane au indicat că excreția prin materiile fecale este principala cale de excreție (85% din doză). Din doza recuperată în materiile fecale, 30% au fost belumosudil nemodificat. Mai puțin de 5% din doză a fost regăsită în urină.

Liniaritate/non-liniaritate

Expunerea la belumosudil (C_{max} și ASC) pare să fie ușor mai mare decât proporțională cu doza în intervalul de doze de 20 până la 500 mg o dată pe zi, dar mai mică decât proporțională cu doza pentru doze de peste 500 mg la subiecți sănătoși. La subiecții cu BGCGc, creșterea expunerii pentru doze cuprinse între 200 și 400 mg este aproximativ proporțională.

Grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu au fost observate diferențe relevante clinic în farmacocinetica belumosudilului în funcție de vârstă (20 până la 77 de ani), rasă, sex sau greutate (38,6 până la 143 kg).

Insuficiență renală

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu au fost observate diferențe relevante clinic în ceea ce privește farmacocinetica belumosudilului la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Insuficiența renală severă nu a fost studiată.

Insuficiență hepatică

După administrarea unei doze unice de 200 mg de belumosudil, modificările expunerii la belumosudil la subiecții cu grade diferite de insuficiență hepatică, pe baza scorului Child-Pugh, fără BGCG hepatică, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Efectul diferitelor grade de insuficiență hepatică asupra expunerii la belumosudil

Categoría de insuficiență hepatică	Modificări ale expunerii la belumosudil la subiecții cu insuficiență hepatică, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală			
	Concentrații totale (libere + legate)		Concentrații libere	
	C_{max}	ASC	C_{max}	ASC
Ușoară (Child-Pugh A)	Creștere de 1,2 ori	Creștere de 1,4 ori	Scădere cu 14%	Scădere cu 19%
Moderată (Child-Pugh B)	Scădere cu 6%	Creștere de 1,5 ori	Scădere cu 12%	Creștere de 1,4 ori
Severă (Child-Pugh C)	Creștere de 1,3 ori	Creștere de 4,2 ori	Creștere de 5,4 ori	Creștere de 16 ori

Copii și adolescenți

Nu au fost observate semne de disimilitudine farmacocinetică la cei trei pacienți adolescenți la care erau disponibile date farmacocinetice limitate.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile cu doze repetate, toxicitatea a fost observată la concentrații plasmatice medii de belumosudil sub sau similare cu expunerea estimată la om, iar în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, toxicitatea a fost observată sub expunerea estimată la om.

În studiile *in vitro* și *in vivo* nu s-au identificat dovezi ale unui risc special pentru om privind siguranța farmacologică sau genotoxicitatea.

Toxicitate după doze repetate

În studiile cu administrare orală de doze repetate efectuate la șobolani și câini, reacțiile adverse observate la una sau ambele specii au inclus toxicitate la nivelul tractului gastro-intestinal (GI) (emeză, scaune moi, și/sau un conținut anormal de culoare neagră, creștere a salivăției), ficatului (valori crescute ale enzimelor hepatice, hipertrofie/creștere a greutateii organelor, și coleastăză/inflamație), rinichiului (creștere a valorii azotului ureic sanguin, modificări tubulare, pigmentare, picături intracelulare de proteine în epiteliu), sistemului hemolimfoid (anemie regenerativă, depleție limfocitară la nivelul splinei și timusului) și aparatului reproducător.

Afectarea fertilității

La șobolanii și câinii masculi, toxicitatea a inclus greutatea mai mici ale epididimului și testiculelor, asociate cu anomalii ale spermatozoizilor, cum ar fi degenerarea bilaterală multifocală a spermatozoizilor în epididim și testicule și spermatide multinucleate în testicule, motilitate redusă și număr redus de spermatozoizi; în studiile cu doze repetate, modificările au fost reversibile la câini, dar nu complet reversibile la șobolani.

La femelele de șobolan, s-au observat greutatea uterine mai mici, care s-au corelat cu hipoplazia uterină/cervicală și o dezvoltare foliculară scăzută la nivelul ovare, asociată cu reacții adverse de scădere în greutate. Aceste modificări au fost reversibile.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Efectele adverse la femelele șobolan (tratate cu belumosudil sau netratate, dar împerecheate cu masculi tratați) au inclus creșterea pierderii pre- sau post-implantare, scăderea numărului de embrioni viabili și malformații fetale, inclusiv absența anusului și cozii, omfalocel și cap în formă de dom.

La iepuri s-au observat toxicitate maternă și efecte asupra dezvoltării embrio-fetale (inclusiv avort spontan, pierderi post-implantare crescute, scădere a procentului de fete vii și scădere a greutateii fetale și malformații scheletice/externe).

Carcinogenitate

Nu au fost raportate efecte carcinogene la șoareci transgenici.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Hipromeloză
Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E172)

6. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii și un desicant din gel de siliciu.

Mărime de ambalaj: 28 sau 30 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANT RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚIA SPECIFICĂ DE A COMPLETA MĂSURILE ULTERIOARE AUTORIZĂRII PENTRU AUTORIZAȚIA DE PUNERE PE PIAȚĂ CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 201/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Rezurock la pacienții adulți, copii și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg) cu BGCGc, atunci când alte medicamente aprobate pentru utilizarea în BGCGc oferă beneficii clinice limitate sau nu sunt adecvate, DAPP trebuie să prezinte rezultatele finale ale studiului EFC22965, un studiu de Faza III, randomizat, deschis, multicentric privind belumosudil, comparativ cu cea mai bună terapie disponibilă, conform unui protocol convenit.	Q4 2029

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

REZUROCK 200 mg comprimate filmate
belumosudil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține mesilat de belumosudil, echivalent cu belumosudil 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimate filmate

28 comprimate filmate

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu înghițiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rezurock 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

REZUROCK 200 mg comprimate filmate
belumosudil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține mesilat de belumosudil, echivalent cu belumosudil 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimate filmate

28 comprimate filmate

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Rezurock 200 mg comprimate filmate belumosudil

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rezurock și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rezurock
3. Cum să luați Rezurock
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rezurock
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rezurock și pentru ce se utilizează

Rezurock conține substanța activă belumosudil, care aparține unui grup de medicamente numite imunosupresoare.

Rezurock este utilizat pentru tratamentul adulților, copiilor și adolescenților (cu vârsta de 12 ani și peste cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg) cu boala grefă-contra-gazdă cronică (BGCGc), atunci când alte opțiuni de tratament oferă beneficii clinice limitate, nu sunt adecvate sau au fost epuizate.

BGCG cronică poate apărea la câteva săptămâni sau luni după ce vi s-a efectuat un transplant de măduvă osoasă sau celule stem (celule formatoare de sânge), celulele transplantate de la donator (grefa) atacă organismul dumneavoastră (gazda) provocând inflamație și leziuni la nivelul multor organe, cum sunt pielea, ficatul sau sistemul digestiv.

Substanța activă din Rezurock, belumosudil, acționează prin blocarea unei enzime (proteine) numită ROCK2, care este implicată în funcționarea sistemului imunitar (apărarea naturală a organismului). Aceasta reduce inflamația și deteriorarea suplimentară a organelor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rezurock

Nu luați Rezurock

- dacă sunteți alergic la belumosudil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă sau alăptați

- dacă aveți probleme severe cu ficatul, fără BGCG hepatică

Dacă nu sunteți sigur dacă afecțiunile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Rezurock.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Rezurock, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, deoarece Rezurock poate dăuna fătului (vezi pct. „Sarcina, alăptarea, fertilitatea și contracepția”).
- alăptați sau intenționați să alăptați, deoarece Rezurock poate provoca reacții adverse grave la un copil alăptat (vezi pct. „Sarcina, alăptarea, fertilitatea și contracepția”).
- aveți orice probleme cu ficatul. Trebuie să efectuați analize de sânge înainte și în timpul tratamentului cu Rezurock, inclusiv teste pentru a monitoriza funcția ficatului.
- luați alte medicamente (vezi pct. „Rezurock împreună cu alte medicamente”).

Copii

Nu administrați Rezurock copiilor cu vârsta sub 12 ani sau cu greutatea corporală sub 40 kg, deoarece Rezurock nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Rezurock împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Rezurock poate afecta modul în care acționează alte medicamente, iar alte medicamente pot afecta modul în care acționează Rezurock.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să modifice doza acestor medicamente sau doza de Rezurock.

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea Rezurock, prin scăderea cantității de Rezurock din sânge:

- Rifampicină (utilizată pentru tratarea tuberculozei).
- Inhibitori ai pompei de protoni, cum sunt omeprazolul sau rabeprazolul (utilizate pentru a reduce producerea de acid în stomac).
- Alți agenți reducători ai acidului gastric (utilizați pentru a reduce producerea de acid în stomac).

Rezurock poate crește riscul de reacții adverse la aceste medicamente, prin creșterea concentrației acestora în sânge:

- Statine, cum este rosuvastatina (utilizate pentru scăderea colesterolului).
- Dabigatran (utilizat pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge în organism).
- Raltegravir (utilizat în tratamentul HIV).
- Sirolimus sau tacrolimus (utilizate pentru a preveni boala grefă-contra-gazdă).

Dacă nu sunteți sigur dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Rezurock.

În timp ce luați Rezurock, nu trebuie să începeți niciodată să luați un medicament nou fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Acestea includ medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală, medicamente eliberate fără prescripție medicală (OTC) și medicamente pe bază de plante sau alternative.

Păstrați o listă cu toate medicamentele pe care le luați pentru a le arăta medicului dumneavoastră și farmacistului atunci când luați un medicament nou.

Rezurock împreună cu alimente

Rezurock trebuie administrat cu alimente. Vezi pct. 3.

Sarcina, alăptarea, fertilitatea și contracepția

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă alăptați. Dacă intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcină

Nu luați Rezurock în timpul sarcinii, deoarece Rezurock poate dăuna fătului. Medicul dumneavoastră va verifica dacă sunteți gravidă înainte de a începe tratamentul. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Rezurock, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Contracepția

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, medicul dumneavoastră va verifica dacă sunteți gravidă înainte de a începe tratamentul cu Rezurock. Acest lucru este necesar deoarece Rezurock poate avea efecte dăunătoare asupra fătului. Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă fiabilă și extrem de eficientă în timpul tratamentului cu Rezurock și timp de cel puțin o săptămână după ultima doză.

Dacă sunteți bărbat iar partenera dumneavoastră poate rămâne gravidă, aceasta trebuie să evite sarcina în timp ce luați Rezurock. Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă pe durata tratamentului cu Rezurock și timp de cel puțin o săptămână după ultima doză.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive adecvate pentru dumneavoastră în timpul tratamentului cu Rezurock.

Alăptarea

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Rezurock și timp de cel puțin o săptămână după ultima doză. Rezurock poate fi dăunător pentru un copil alăptat.

Fertilitatea

Pe baza studiilor la animale, Rezurock poate cauza infertilitate temporară.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă prezentați oboseală sau amețeli după ce ați luat Rezurock, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Rezurock conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Rezurock

Luați întotdeauna Rezurock exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani sau peste și cu greutatea de cel puțin 40 kg) este de un comprimat (care conține belumosudil 200 mg) administrat o dată pe zi, pe cale orală, la aceeași oră în fiecare zi.

Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar de apă și în timpul mesei.

Medicul dumneavoastră vă poate crește doza de Rezurock dacă luați și anumite medicamente care pot afecta modul în care acționează belumosudilul.

Medicul dumneavoastră vă poate spune să încetați să luați Rezurock pentru o perioadă de timp sau să opriți definitiv administrarea, în funcție de modul în care tolerați tratamentul.

Durata tratamentului

Trebuie să continuați tratamentul până când medicul dumneavoastră vă spune să opriți tratamentul.

Dacă luați mai mult Rezurock decât trebuie

Dacă luați prea mult Rezurock, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Rezurock

Dacă omiteți o doză de Rezurock, trebuie să o luați imediat ce vă amintiți în aceeași zi, numai dacă:

- luați Rezurock o dată pe zi și au trecut mai puțin de 12 ore de la momentul la care trebuia administrată doza
- luați Rezurock de două ori pe zi și au trecut mai puțin de 6 ore de la momentul la care trebuia administrată doza.

După ce luați doza omisă, luați următoarea doză de Rezurock la ora obișnuită.

Dacă omiteți o doză de Rezurock, nu trebuie să o luați dacă:

- luați Rezurock o dată pe zi și au trecut mai mult de 12 ore de la momentul la care trebuia administrată doza
- luați Rezurock de două ori pe zi și au trecut mai mult de 6 ore de la momentul la care trebuia administrată doza

În aceste cazuri, omiteți doza uitată și luați următoarea doză de Rezurock la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă vă simțiți rău după ce ați luat Rezurock

Dacă vă este rău (vărsături) după ce ați luat Rezurock, nu luați o altă doză de Rezurock. Luați următoarea doză de Rezurock la ora obișnuită.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele reacții adverse pot fi grave.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Tuse, durere în piept, dificultăți la respirație, febră. Acestea pot fi simptome ale pneumoniei.
- Senzație de incapacitate de a respira sau de a gândi corespunzător. Acestea pot fi simptome ale hipoxiei (cantitate scăzută de oxigen).
- Inflamare a țesutului profund al pielii. Acestea ar putea fi simptome ale celulitei.
- Dureri abdominale, diaree, febră. Acestea ar putea fi simptome ale unei infecții a intestinului gros.
- Inflamare care afectează pleoapele și pielea din jurul acestora. Acestea ar putea fi simptome ale celulitei periorbitale.
- Febră, frisoane și tensiune arterială mică. Acestea ar putea fi simptome ale bacteriemiei stafilococice (infecție în fluxul sanguin).
- Răceală obișnuită, infecție a nasului sau gâtului (căile respiratorii superioare).

- Senzație de dificultate la respirație și dureri în piept. Acestea ar putea fi simptome ale unei embolii pulmonare (cheag în vasele de sânge din plămâni).
- Diaree
- Senzație de rău (greață)
- Leziunile pe limbă care nu se vindecă pot fi un semn al prezenței unor celule anormale (care pot deveni canceroase). Acestea pot fi simptome ale displaziei linguale.
- Vărsături
- Senzație de slăbiciune extremă, vărsături, febră, frisoane, confuzie, bătăi rapide ale inimii. Acestea ar putea fi simptome ale faptului că două sau mai multe dintre sistemele sau organele dumneavoastră nu reușesc să susțină nevoile organismului (sindromul de disfuncție multiplă a organelor).

Alte reacții adverse

Alte reacții adverse posibile includ următoarele enumerate mai jos. Dacă aceste reacții adverse devin severe, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Durere de cap
- Oboseală extremă

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Număr scăzut de celule roșii în sânge (anemie)
- Glandă tiroidă hipoactivă (hipotiroidism)
- Scădere a poftei de mâncare
- Valori crescute ale zahărului din sânge (hiperglicemie)
- Concentrații scăzute de fosfați în sânge (hipofosfatemie)
- Valori crescute ale grăsimilor în sânge (hiperlipidemie)
- Leziuni ale nervilor la nivelul brațelor și picioarelor (neuropatie periferică)
- Amețeli
- Senzații precum amorțeală, furnicături, înțepături și ace (parestezie)
- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- Senzație bruscă de lipsă de aer sau dificultăți la respirație (dispnee)
- Tuse
- Constipație
- Durere abdominală
- Umflare a abdomenului
- Disconfort abdominal
- Durere de spate
- Spasme musculare
- Durere articulară (artralgie)
- Umflare în special a gleznelor și picioarelor (edem periferic)
- Febră
- Valori anormale ale testelor funcției hepatice
- Scădere în greutate
- Creștere a valorilor creatin fosfokinazei, o enzimă (proteină) care este eliberată în sânge atunci când mușchiul este afectat
- Scădere a numărului de trombocite, componentele care ajută la coagularea sângelui
- Creștere a valorii creatininei, un semn al agravării problemelor renale
- Scădere a numărului de limfocite din sânge, un tip de celule albe din sânge
- Scădere a numărului de celule albe din sânge
- Durere abdominală, diaree, febră. Acestea ar putea fi simptome ale gastroenteritei.
- Inflamare a nasului și gâtului
- Infecție la nivelul sinusurilor
- Durere de cap (migrenă)
- Tensiune arterială mică
- Mâncărime
- Erupție trecătoare pe piele

- Inflamare a pielii, cu apariția unor vezicule mari (dermatită buloasă)
- Stare generală de rău
- Umflare localizată
- Îngălbenire a pielii și a ochilor (bilirubină conjugată crescută)
- Valori crescute de procalcitonină, o proteină din sânge care este un marker pentru infecție.

Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza de Rezurock, vă poate întrerupe temporar sau opri definitiv tratamentul cu Rezurock dacă aveți anumite reacții adverse.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rezurock

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rezurock

Substanța activă este belumosudil (sub formă de mesilat). Fiecare comprimat conține belumosudil 200 mg.

Celelalte componente sunt:

Nucleu: celuloză microcristalină, hipromeloză, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru.

Film: alcool polivinilic (E1203), dioxid de titan (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), oxid galben de fer (E172).

Cum arată Rezurock și conținutul ambalajului

Rezurock comprimate filmate sunt de culoare galben deschis până la galben, de formă ovală, inscripționate cu „KDM” pe o față și cu „200” pe cealaltă față.

Rezurock este disponibil într-un flacon din plastic cu sistem de închidere securizat pentru copii, în ambalaje cu 28 sau 30 comprimate filmate. Flaconul conține un pachet cu desicant.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vízor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ PRIN
APROBARE CONDIȚIONATĂ, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU
MEDICAMENTE**

Concluziile prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.