

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

REZUROCK 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje belumosudílium-mezylát zodpovedajúci 200 mg belumosudilu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Bledožltá až žltá tableta oválneho tvaru s označením „KDM“ na jednej strane a „200“ na druhej strane, s rozmermi 7,4 x 14,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

REZUROCK je indikovaný dospelým a pediatrickým pacientom (vo veku 12 rokov a starším s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg) na liečbu chronickej choroby štepu proti hostiteľovi (cGVHD, *chronic graft-versus-host disease*), keď iné možnosti liečby poskytujú obmedzený klinický prínos, nie sú vhodné alebo boli vyčerpané.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú začať a má prebiehať pod dohľadom lekárov so skúsenosťami s liečbou cGVHD.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 200 mg, ktorá sa podáva perorálne jedenkrát denne s jedlom.

Liečba sa odporúča až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Pred začatím liečby sa musia vykonať vyšetrenia kompletného krvného obrazu a funkcie pečene (pozri časť 4.4). Začatie liečby belumosudilom u pacientov s hladinou trombocytov $< 50 \times 10^9/l$ alebo absolútnym počtom neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ sa má zakladať na dôkladnom monitorovaní laboratórnych hodnôt a klinickom hodnotení.

Úpravy dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Vyšetrenia funkcie pečene sa musia vykonávať minimálne raz mesačne počas celej liečby (pozri časť 4.4).

Odporúčané úpravy dávky v prípade nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávky v prípade nežiaducich reakcií

Nežiaduca reakcia	Závažnosť*	Úprava dávky
Hepatotoxicita	Hladina ALT alebo AST 3. stupňa (> 5 až 20 × ULN) alebo hladina bilirubínu 2. stupňa (> 1,5 až 3 × ULN)	Pozastavte liečbu kým sa stav nezlepší na ≤ 1. stupeň, potom obnovte liečbu belumosudilom v odporúčanej dávke a monitorujte laboratórne vyšetrenia na toxicitu.
	Hladina ALT alebo AST 4. stupňa (> 20 × ULN) alebo hladina bilirubínu ≥ 3. stupňa (> 3 × ULN)	Natrvalo ukončíte liečbu.
Iné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8)	3. stupeň	Pozastavte liečbu kým sa stav nezlepší na ≤ 1. stupeň, potom obnovte liečbu belumosudilom v odporúčanej dávke a monitorujte toxicitu.
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu.

ALT = alanínaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horná hranica normálu (*upper limit of normal*)

*1. stupeň je mierny, 2. stupeň je stredne závažný, 3. stupeň je závažný, 4. stupeň je život ohrozujúci. Stupne toxicity sú podľa Všeobecných kritérií pre terminológiu nežiaducich udalostí podľa Národného inštitútu pre výskum rakoviny (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) verzia 4.03 (NCI-CTCAE v4.03).

Úpravy dávky z dôvodu liekových interakcií

Silné induktory CYP3A4 a inhibítory protónovej pumpy znižujú expozíciu belumosudilu (pozri časť 4.5).

Silné induktory CYP3A

Pri súbežnom podávaní so silnými induktormi CYP3A je odporúčaná dávka je 200 mg dvakrát denne s jedlom.

Inhibítory protónovej pumpy

Pri súbežnom podávaní s inhibítormi protónovej pumpy je odporúčaná dávka je 200 mg dvakrát denne s jedlom.

Oneskorená alebo vynechaná dávka

V prípade oneskorenej alebo vynechanej dávky:

Dávka sa má užiť čo najskôr v ten istý deň, ak:

- sa dávka 200 mg vynechá pred menej ako alebo presne pred 12 hodinami pri podávaní jedenkrát denne ALEBO
- sa dávka 200 mg vynechá pred menej ako alebo presne pred 6 hodinami pri podávaní dvakrát denne (pozri časť 4.5)

Pri nasledujúcej dávke sa má pokračovať vo zvyčajnom režime dávkovania.

Dávka sa nemá užiť, ak:

- sa dávka omešká dlhšie ako 12 hodín pri podávaní jedenkrát denne ALEBO
- sa dávka omešká vynechá dlhšie ako 6 hodín pri podávaní dvakrát denne (pozri časť 4.5)

Pri nasledujúcej dávke sa má pokračovať vo zvyčajnom režime dávkovania.

Ak pacient po užití dávky vracia, nasledujúca dávka sa má užiť v obvyklom čase.

V prípade vynechania dávky má byť pacient poučený, aby neužíval dodatočné dávky na nahradenie vynechanej dávky.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

Použitie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) bez postihnutia pečene GVHD je kontraindikované (pozri časť 4.3). Použitie u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) bez postihnutia pečene GVHD sa neodporúča (pozri časť 5.2).

Pri podávaní belumosudilu pacientom s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) sa úprava dávky neodporúča (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min) sa úprava dávky neodporúča.

Nie sú dostupné žiadne údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo o pacientoch s terminálnym štádiom ochorenia obličiek na dialýze (pozri časť 5.2). Pacienti majú byť počas liečby belumosudilom starostlivo monitorovaní z hľadiska bezpečnosti a účinnosti.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U starších pacientov sa neodporúčajú žiadne dodatočné úpravy dávky (pozri časti 5.1 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť REZUROCKU u pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa majú užívať vcelku a zapiť vodou približne v rovnakom čase každý deň s jedlom (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) bez postihnutia pečene GVHD (pozri časť 5.2).

Precitlivosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia mať pred začatím liečby belumosudilom overený stav gravidity a musia počas liečby belumosudilom a minimálne jeden týždeň po užití poslednej dávky belumosudilu používať vysoko účinnú antikoncepciu.

V prípade, že počas liečby belumosudilom dôjde k otehotneniu, musí sa individuálne zhodnotiť pomer rizika k prínosu s dôkladným poradenstvom týkajúcim sa potenciálnych rizík pre plod (pozri časť 4.6). Pacientka musí byť informovaná o možnom riziku pre plod.

Pacienti muži s partnerkami vo fertilnom veku

Počas užívania belumosudilu musia byť pacienti muži s partnerkami vo fertilnom veku informovaní, že ich partnerky majú zabrániť otehotneniu a o možných rizikách pre plod.

Pacienti muži s partnerkami vo fertilnom veku musia počas liečby belumosudilom a jeden týždeň po užití poslednej dávky belumosudilu používať vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Dojčenie

Dojčenie sa má počas liečby a minimálne jeden týždeň po užití poslednej dávky belumosudilu prerušiť (pozri časť 4.6).

Fertilita

Na základe nálezov v semenníkoch a účinkov na spermie pozorovaných v štúdiách na zvieratách u potkanov a psov môže belumosudil poškodiť fertilitu mužov (pozri časť 4.6).

Hepatotoxicita

V klinických štúdiách s belumosudilom sa pozorovali zvýšenia hodnôt vyšetrení funkcie pečene a vo všeobecnosti sa vyskytli na začiatku liečby, pričom ich výskyt sa následne znižoval (pozri časť 4.8). Vyšetrenia funkcie pečene sa musia vykonať pred začiatkom liečby a počas liečby sa musia monitorovať minimálne mesačne a v prípade toxicít ≥ 2 . stupňa sa musí upraviť dávka (pozri časť 4.2).

Substráty CYP3A4 a P-gp

Belumosudil je inhibítor CYP3A4 aj P-gp. Súbežné podávanie belumosudilu s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4 aj P-gp (napr. takrolimus, sirolimus), môže mať za následok zvýšenie ich koncentrácií (pozri časť 4.5). V dôsledku toho môžu byť potrebné úpravy dávky v súlade s príslušnými informáciami o lieku. Do dosiahnutia rovnovážneho stavu liečiva sa odporúča dôkladné terapeutické monitorovanie.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok induktorov CYP3A na belumosudil

Súbežné podávanie opakovaných dávok rifampicínu (silný induktor CYP3A4) znížilo C_{max} belumosudilu o 59 % a AUC o 72 %. Súbežné podávanie silných induktorov CYP3A4 (napr. karbamazepín, fenytoín, rifampicín, ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) s belumosudilom môže znížiť expozíciu belumosudilu, čo môže znížiť účinnosť. Súbežné podávanie silných induktorov CYP3A4 sa neodporúča. Ak je však potrebné súbežné podávanie, dávka belumosudilu sa má zvýšiť na 200 mg dvakrát denne. Liečbu belumosudilom v dávke 200 mg jedenkrát denne sa odporúča obnoviť do 1 dňa po poslednom podaní silného induktora CYP3A.

Súbežné podávanie stredne silných induktorov CYP3A4, napr. efavirenzu, má pravdepodobne znížený účinok na belumosudil v porovnaní so silnými induktormi CYP3A4. Súbežné podávanie stredne

silných induktorov CYP3A4 s belumosudilom môže znížiť expozíciu belumosudilu. Úprava dávky sa neodporúča.

Účinok inhibítorov protónovej pumpy na belumosudil

Súbežné podávanie opakovaných dávok rabeprazolu znížilo C_{max} belumosudilu o 87 % a AUC o 80 %. Súbežné podávanie opakovaných dávok omeprazolu znížilo C_{max} belumosudilu o 68 % a AUC o 47 %. Súbežné podávanie inhibítorov protónovej pumpy s belumosudilom môže znížiť expozíciu belumosudilu, čo môže znížiť účinnosť. Preto sa má dávka belumosudilu zvýšiť na 200 mg dvakrát denne.

Účinok iných látok znižujúcich žalúdočnú kyselinu na belumosudil

Súbežné podávanie belumosudilu s látkami znižujúcimi žalúdočnú kyselinu (napr. antagonisty H2 receptorov a antacidá) inými ako sú inhibítory protónovej pumpy môžu znižovať expozíciu belumosudilu. Úprava dávky sa neodporúča. Belumosudil sa odporúča užívať 2 hodiny pred alebo 12 hodín po užití látky znižujúcej žalúdočnú kyslosť.

Účinok belumosudilu na iné lieky

Belumosudil je inhibítor OATP1B1 a BCRP. Súbežné podávanie belumosudilu (200 mg jedenkrát denne) zvýšilo AUC a C_{max} rosuvastatínu (substrátu OATP1B1 a BCRP) o 4,4-násobok a 3,6-násobok, v uvedenom poradí. Súbežné podávanie belumosudilu so substrátmi OATP1B1 a BCRP, ktorých zmeny koncentrácie môžu viesť k závažným toxicitám, sa neodporúča. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, dávka (dávky) substrátu OATP1B1 a BCRP sa má (majú) znížiť v súlade s príslušnými informáciami o lieku.

Belumosudil je inhibítor P-gp. Súbežné podávanie belumosudilu (200 mg jedenkrát denne) zvýšilo AUC a C_{max} dabigatranu (substrát P-gp) o 2,1-násobok a 2,4-násobok, v uvedenom poradí. Súbežné podávanie belumosudilu so substrátmi P-gp, ktorých malé zmeny koncentrácie môžu viesť k závažným toxicitám, sa neodporúča. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, dávka (dávky) P-gp substrátu sa má (majú) znížiť v súlade s príslušnými informáciami o lieku.

Belumosudil je inhibítor UGT1A1. Súbežné podávanie belumosudilu (200 mg jedenkrát denne) s raltegravinom (substrát UGT1A1) znížilo expozíciu raltegravir-glukuronidu o 40 %. Súbežné podávanie belumosudilu s citlivými substrátmi UGT1A1, ktorých malé zmeny koncentrácie môžu viesť k závažným toxicitám, sa neodporúča. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, dávka (dávky) substrátu UGT1A1 sa má (majú) znížiť v súlade s príslušnými informáciami o lieku.

Substráty CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4

Nálezy *in vitro* preukázali, že belumosudil je reverzibilný a od času závislý inhibítor CYP1A2 a CYP3A4/5 a od času závislý inhibítor CYP2C19.

Klinickú inhibíciu týchto enzýmov CYP nemožno vylúčiť v prítomnosti belumosudilu pri odporúčanej dávke 200 mg jedenkrát denne. Súbežné podávanie belumosudilu s citlivými substrátmi týchto enzýmov, ktorých malé zmeny koncentrácie môžu viesť k závažným toxicitám, sa neodporúča. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, dávka (dávky) substrátu sa má (majú) znížiť v súlade s príslušnými informáciami o lieku.

Takrolimus a sirolimus

Belumosudil je inhibítorom CYP3A4 aj P-gp. Súbežné podávanie belumosudilu s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4 aj P-gp (napr. takrolimus, sirolimus) môže viesť k významnému zvýšeniu ich koncentrácií. Do dosiahnutia rovnovážneho stavu liečiva sa odporúča dôkladné terapeutické monitorovanie (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby belumosudilom a minimálne jeden týždeň po užití poslednej dávky belumosudilu používať vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 5.3).

Pacienti muži s partnerkami vo fertilnom veku musia počas liečby belumosudilom a jeden týždeň po užití poslednej dávky belumosudilu používať vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4).

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití belumosudilu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). REZUROCK je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). REZUROCK sa neodporúča ženám vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa belumosudil/metabolity vylučuje/vylučujú do mlieka zvierat alebo ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie je kontraindikované (pozri časť 4.3) počas liečby REZUROCKOM a minimálne jeden týždeň po užití poslednej dávky (pozri časť 4.4).

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje u ľudí, ktoré by stanovovali možné účinky belumosudilu na fertilitu u žien a mužov.

Štúdie toxicity belumosudilu po opakovanom podávaní u potkanov preukázali nežiaduce účinky všeobecnej toxicity prejavujúce sa nízkou telesnou hmotnosťou, čo môže viesť k zhoršeniu fertility u žien (pozri časť 5.3).

Na základe nálezov v semenníkoch a účinkov na spermie pozorovaných v štúdiách na zvieratách môže belumosudil zhoršiť fertilitu u mužov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

REZUROCK má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môže spôsobiť únavu alebo závrat (pozri časť 4.8). Ak sa u pacientov vyskytnú súvisiace symptómy, vedenie vozidiel ani obsluha strojov sa neodporúča.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli únava (20,2 %), hnačka (12,8 %), nauzea (11,7 %), bolesť hlavy (10,6 %), vracanie (8,5 %) a zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) (7,4 %), zvýšená alanínaminotransferáza (ALT) (5,3 %) a zvýšená gama-glutamyltransferáza (GGT) (4,3 %).

Najčastejšou nežiaducou reakciou 3. alebo 4. stupňa bola pneumónia, hypoxia a hnačka (každá reakcia 2,1 %).

Závažnými nežiaducimi reakciami boli pneumónia (2,1 %) a celulitída, infekcia hrubého čreva, periorbitálna celulitída, stafylokoková bakteriémia, infekcia horných dýchacích ciest, hypoxia, pľúcna

embólia, hnačka, nauzea, dysplázia jazyka, vracanie a syndróm multiorgánovej dysfunkcie (každá reakcia 1,1 %).

Najčastejšou nežiaducou reakciou vedúcou k ukončeniu liečby bola nauzea (2,1 %).

Nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu liečby sa vyskytli u 14,9 % pacientov a patrili medzi ne nauzea (2,1 %) a gastroenteritída, infekcia hrubého čreva, periorbitálna celulitída, pneumónia, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšená hladina GGT, zvýšený prokalcitonín, hnačka, vracanie, únava, pľúcna embólia, neutropénia, artralgia, periférna neuropatia a bulózna dermatitída (každá reakcia 1,1 %).

Dlhodobé údaje o bezpečnosti po 12 mesiacoch preukázali, že 13,8 % pacientov v skupine s dávkou 200 mg jedenkrát denne malo aspoň jednu súvisiacu nežiaducu reakciu. Najčastejšie pozorovanými súvisiacimi nežiaducimi reakciami boli hnačka (4,3 %), infekcie horných dýchacích ciest (2,1 %), nauzea (2,1 %) a úbytok telesnej hmotnosti (2,1 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 2 sú uvedené kategórie frekvencie nežiaducich reakcií hlásených u 94 pacientov vo všetkých otvorených klinických skúšaní s belumosudilom v dávke 200 mg jedenkrát denne. Medián trvania liečby bol 9,18 mesiacov (rozsah 0,46 až 83,75 mesiacov).

Ich frekvencia je definovaná pomocou nasledovných konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie

Nežiaduce reakcie	Všetky stupne závažnosti – kategória frekvencie	Všetky stupne (%)	3.-4. stupeň (%)
Infekcie a nákazy			
Infekcia horných dýchacích ciest	časté	4 (4,3)	0
Zápal pľúc	časté	2 (2,1)	2 (2,1)
Celulitída	časté	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastroenteritída	časté	1 (1,1)	0
Infekcia hrubého čreva	časté	1 (1,1)	0
Zápal nosohltana	časté	1 (1,1)	0
Periorbitálna celulitída	časté	1 (1,1)	0
Sínusitída	časté	1 (1,1)	1 (1,1)
Stafylokoková bakteriémia	časté	1 (1,1)	0
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Anémia	časté	3 (3,2)	0
Neutropénia	časté	1 (1,1)	1 (1,1)
Endokrinné poruchy			
Hypotyreóza	časté	2 (2,1)	0
Poruchy metabolizmu a výživy			
Znížená chuť do jedla	časté	6 (6,4)	1 (1,1)
Hyperglykémia	časté	4 (4,3)	0
Hypofosfatémia	časté	2 (2,1)	0
Hyperlipidémia	časté	2 (2,1)	0

Poruchy nervového systému			
Bolesť hlavy	veľmi časté	10 (10,6)	0
Periférna neuropatia	časté	4 (4,3)	0
Závrat	časté	2 (2,1)	0
Parestézia	časté	2 (2,1)	0
Migréna	časté	1 (1,1)	0
Poruchy ciev			
Hypertenzia	časté	2 (2,1)	1 (1,1)
Hypotenzia	časté	1 (1,1)	1 (1,1)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Dyspnoe	časté	6 (6,4)	1 (1,1)
Kašeľ	časté	2 (2,1)	0
Hypoxia	časté	2 (2,1)	2 (2,1)
Pľúcna embólia	časté	2 (2,1)	1 (1,1)
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Nauzea	veľmi časté	11 (11,7)	1 (1,1)
Hnačka	veľmi časté	12 (12,8)	2 (2,1)
Vracanie	časté	8 (8,5)	1 (1,1)
Zápcha	časté	5 (5,3)	1 (1,1)
Bolesť brucha	časté	2 (2,1)	0
Nadúvanie brucha	časté	2 (2,1)	0
Brušné ťažkosti	časté	2 (2,1)	0
Dysplázia jazyka	časté	1 (1,1)	0
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Svrbenie	časté	1 (1,1)	0
Vyrážka	časté	1 (1,1)	0
Bulózna dermatitída	časté	1 (1,1)	0
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Bolesť chrbta	časté	3 (3,2)	0
Svalové kŕče	časté	2 (2,1)	0
Artralgia	časté	2 (2,1)	0
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Únava	veľmi časté	19 (20,2)	1 (1,1)
Periférny edém	časté	3 (3,2)	0
Pyrexia	časté	2 (2,1)	0
Malátnosť	časté	1 (1,1)	0
Lokalizovaný edém	časté	1 (1,1)	0
Syndróm multiorgánovej dysfunkcie	časté	1 (1,1)	1 (1,1)
Opuch	časté	1 (1,1)	0
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Zvýšená aspartátaminotransferáza	časté	7 (7,4)	1 (1,1)
Zvýšená alanínaminotransferáza	časté	5 (5,3)	1 (1,1)
Zvýšená gama-glutamyltransferáza	časté	4 (4,3)	1 (1,1)
Znížená telesná hmotnosť	časté	3 (3,2)	0
Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	časté	3 (3,2)	0
Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi	časté	3 (3,2)	1 (1,1)

Znížený počet trombocytov	časté	2 (2,1)	0
Zvýšený kreatinín v krvi	časté	2 (2,1)	0
Znížený počet lymfocytov	časté	2 (2,1)	0
Znížený počet bielych krviniek	časté	2 (2,1)	1 (1,1)
Zvýšený konjugovaný bilirubín	časté	1 (1,1)	0
Zvýšenie prokalcitonínu	časté	1 (1,1)	0

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšenie pečenejých enzýmov

AST, ALT a GGT sa zvýšili počas prvého mesiaca liečby belumosudilom, pričom výskyt sa následne znižoval. Odporúčané úpravy dávky po nárastoch pečenejých enzýmov, pozri časť 4.2. Odporúčané monitorovanie pečenejých enzýmov, pozri časť 4.4.

Hematologické reakcie

Anémia (všetky stupne závažnosti) sa vyskytla u 12,5 % pacientov a anémia ≥ 3 . stupňa sa vyskytla u 4,2 % pacientov. V súhrnnej analýze sa medzi jednotlivými dávkovacími skupinami nezistili žiadne konzistentné rozdiely v čase do prvého výskytu anémie. Najvyšší výskyt anémie bol medzi 3 a < 6 mesiacmi. Jediná udalosť závažnej neutropénie sa vyskytla na 253. deň, t. j. približne 8 mesiacov po začatí liečby belumosudilom. Pozri úpravy v prípade nežiaducich reakcií, časť 4.2.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou a stredne závažnou cGVHD sa nezistili žiadne rozdiely vo frekvencii výskytu nežiaducej reakcie pri hodnotení na základe normálnej funkcie obličiek, miernej a stredne závažnej poruchy funkcie obličiek. U pacientov so závažnou cGVHD sa pozorovala vyššia frekvencia výskytu nežiaducich reakcií u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s miernou poruchou funkcie obličiek a normálnou funkciou obličiek.

Pediatrická populácia

Skúsenosti s použitím u dospievajúcich sú obmedzené. Celkovo traja dospievajúci pacienti (2 v skupine s dávkou 200 mg jedenkrát denne a 1 v skupine s dávkou 200 mg dvakrát denne) dostali belumosudil v štúdiu KD025-213. V sledovaní po uvedení lieku na trh a pri použití v rámci tzv. *compassionate use* programu (program súcitného použitia) sa liečilo belumosudilom 112 dospievajúcich a hlásili sa bezpečnostné informácie. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli nauzea (4,6 %) a bolesť hlavy (2,8 %). Bezpečnostný profil belumosudilu u pediatrických pacientov (vo veku ≥ 12 rokov) s cGVHD bol typom, povahou a závažnosťou konzistentný so známym bezpečnostným profilom u dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie je známe žiadne antidotum na predávkovania belumosudilom. Jednorazové dávky až do 1 000 mg boli podané zdravým dobrovoľníkom s prijateľnou znášanlivosťou. V prípade predávkovania musí byť pacient sledovaný na prejavy alebo symptómy nežiaducich reakcií a musia sa okamžite prijať všetky vhodné podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA48

Mechanizmus účinku

Belumosudil je selektívny inhibítor Rho-asociovej špirálovito stočenej proteínkinázy-2 (ROCK2), ktorá sprostredkováva prenos signálu v imunitných bunkových funkciách a fibrotických dráhach.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

Pri 2,2-násobku maximálnej expozície schválenej odporúčanej dávky belumosudil nepredlžuje QT interval v žiadnom klinicky významnom rozsahu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia KD025-213

Štúdia KD025-213 bola otvorená, multicentrická štúdia fázy 2 s belumosudilom na liečbu pacientov s cGVHD. Dospelá populácia so zámerom liečiť (ITT, *intent-to-treat*) zahŕňala 156 pacientov. Pacienti vo veku 12 rokov alebo starší boli zaradení do štúdie, ak predtým dostali 2 až 5 línií systémovej liečby a potrebovali ďalšiu liečbu. Vhodní pacienti dostávali dva týždne pred zaradením do štúdie stabilnú dávku kortikosteroidov. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na perorálne podávanie belumosudilu v dávke 200 mg jedenkrát denne alebo 200 mg dvakrát denne. Pacienti boli zo štúdie vylúčení, ak mali počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$; absolútny počet neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$; AST alebo ALT $> 3 \times ULN$; celkový bilirubín $> 1,5 \times ULN$; QTc(F) > 480 ms; eGFR < 30 ml/min/1,73 m²; alebo FEV1 ≤ 39 %.

Belumosudil bol pridaný k pokračujúcemu užívaniu štandardných terapií cGVHD, ako sú kortikosteroidy, inhibítory kalcineurínu (CNI, cyklosporín alebo takrolimus), sirolimus, ECP (extrakorporálna fotoforéza) a/alebo lokálne alebo inhalačné terapie podľa štandardných postupov, ak bol pacient pri vstupe do štúdie nastavený na stabilnú dávku/schému. Prechodné zvýšenie dávkovania kortikosteroidov (až do 1 mg/kg/deň zodpovedajúci prednizónu) až na 6 týždňov bolo povolené pri vzplanutí cGVHD. Zvýšená dávka kortikosteroidov počas > 6 týždňov alebo viac ako 2 epizódy vzplanutia cGVHD počas prvých 6 mesiacov liečby belumosudilom sa považovali za zlyhanie liečby, rovnako ako začatie novej systémovej terapie cGVHD.

U dospelých pacientov zaradených do skupiny s dávkou 200 mg jedenkrát denne (N=78) bol medián veku 53 rokov (rozsah 21 až 77 rokov), 63 % bolo mužov a 85 % bolo belochov. Väčšina (73 %) pacientov mala závažné ochorenie cGVHD, pričom pred zaradením do štúdie bolo 81 % pacientov refraktérnych na ich poslednú systémovú liečbu. Orgány postihnuté na začiatku štúdie boli koža (82 %), kĺby/fascie (77 %), oči (73 %), pľúca (35 %), ústa (53 %), pažerák (30 %), horný gastrointestinálny trakt (GI) (18 %), dolný gastrointestinálny trakt (9 %) a pečeň (13 %). Päťdesiatjeden percent pacientov malo postihnuté štyri alebo viac orgánov. Najčastejšie používané systémové súbežné liečby, ktoré pacienti užívali v 1. deň 1. cyklu v štúdiu KD025-213 boli kortikosteroidy, CNI (takrolimus alebo cyklosporín), sirolimus, MMF (mykofenolátmofetil) a ECP). Medián počtu predchádzajúcich línií systémovej liečby cGVHD bol 3,0. Do štúdie boli zaradení aj 2 dospelávajúci pacienti vo veku 12 a 13 rokov, do skupiny ktorej bola podávaná dávka 200 mg jedenkrát denne.

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti, celková miera odpovede (ORR, *overall response rate*), bol definovaný ako podiel osôb, ktoré dosiahli buď kompletnú odpoveď (CR, *complete response* [vymiznutie všetkých prejavov v každom orgáne alebo mieste]), alebo parciálnu odpoveď (PR, *partial response* [zlepšenie aspoň v jednom orgáne alebo mieste bez progresie v akomkoľvek inom orgáne alebo mieste]) pri akomkoľvek hodnotení odpovede po začatí liečby podľa konsenzuálneho projektu Národného inštitútu zdravia (NIH Consensus Development Project) z roku 2014 o kritériách pre

klinické skúšania pri cGVHD. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali trvanie odpovede a čas do odpovede.

Odpovede, vrátane kompletných odpovedí, sa dosiahli vo všetkých postihnutých orgánoch (koža, oči, ústa, pažerák, horný gastrointestinálny trakt, dolný gastrointestinálny trakt, pečeň, pľúca a kĺby/fascie). Výsledky ORR a kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľov sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Najlepšia celková miera odpovede a ďalšie výsledky účinnosti, populácia dospelých ITT

Premenná	Belumosudil 200 mg jedenkrát denne (N=78)
Celková miera odpovede (%)	73,1
95 % interval spoľahlivosti (IS) ORR (%)	61,8; 82,5
Kompletná odpoveď (%)	5,1
Parciálna odpoveď (%)	67,9
ORR po 6 mesiacoch (%)	43,6
95 % IS ORR po 6 mesiacoch	32,4; 55,3
#Trvanie odpovede podľa K-M (primárne), medián, týždne (95 % IS)	23,9 (11,43; 50,43)
Čas do odpovede, medián, týždne (rozsah)	4,43 (3,7; 80,1)

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; ORR = celková miera odpovede; KM = Kaplanov-Meierov test; NR = nedosiahnuté; ITT = intent-to-treat (so zámerom liečiť)

Poznámka: Uzávierka údajov: 2. septembra 2022

Poznámka: Obojstranný, presný IS ORR bol vypočítaný pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy.

Poznámka: Na stanovenie trvania odpovede a času do odpovede bola použitá populácia, ktorá reagovala na liečbu. Percentá sa vypočítavajú na základe počtu pacientov v populácii ITT.

#Trvanie odpovede (primárne) je definované ako čas od prvej odpovede do zhoršenia z najlepšej odpovede (napr. CR do PR alebo PR-LR), do začatia novej systémovej liečby alebo úmrtia.

ORR – definovaná ako podiel osôb, ktoré dosiahli kompletnú odpoveď (CR) alebo parciálnu odpoveď (PR) kedykoľvek bez novej systémovej liečby cGVHD podľa konsenzuálneho projektu Národného inštitútu zdravia (NIH Consensus Development Project) z roku 2014 o kritériách pre klinické skúšania pri cGVHD a podľa hodnotenia skúšajúcich.

Pediatrická populácia

V intervenčných klinických štúdiách boli celkovo 3 dospievajúci pacienti liečení belumosudilom v dávke 200 mg jedenkrát denne a u týchto pacientov sa pozorovali odpovede na belumosudil. Bezpečnosť a účinnosť belumosudilu u dospievajúcich pacientov vo veku 12 až 18 rokov sú podporené dôkazmi zo štúdie KD025-213.

V štúdiu KD025-213 boli dvaja dospievajúci pacienti liečení belumosudilom v dávke 200 mg jedenkrát denne. Jeden z nich dosiahol PR. Pacient, ktorý reagoval na liečbu, mal čas do odpovede (TTR, *time to response*) 53 dní a trvanie odpovede (DOR, *duration of response*) bolo 820 dní.

Na základe predikcií farmakokinetického modelu sa očakáva, že účinnosť a bezpečnosť budú u dospievajúcich a dospelých pacientov podobné.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s belumosudilom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe chronickej choroby štepu proti hostiteľovi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Schválenie s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Medián T_{max} belumosudilu v štúdiách bol približne 3 hodiny. Po jednorazovej perorálnej dávke 200 mg belumosudilu bola priemerná absolútna biologická dostupnosť (% variačný koeficient) 64 % (17 %).

Účinky jedla

U zdravých osôb podanie jednorazovej dávky 200 mg belumosudilu s jedlom s vysokým obsahom tuku a kalórií (800 až 1 000 kilokalórií s približne 50 % celkového kalorického obsahu jedla z tuku) zvýšilo C_{max} belumosudilu na 2,25-násobok v porovnaní s podaním nalačno a AUC na 2-násobok v porovnaní s podaním nalačno. Medián T_{max} sa oneskoril o 0,5 hodiny.

Na základe populačného farmakokinetického modelovania bola u pacientov s cGVHD, ktorí dostávali 200 mg jedenkrát denne s jedlom priemerná hodnota AUC v rovnovážnom stave 18 800 (33 %) h•ng/ml (% koeficient variácie); priemerná hodnota C_{max} v rovnovážnom stave bola 2 230 (31 %) ng/ml. Pri podávaní jedenkrát denne sa koncentrácie rovnovážneho stavu belumosudilu dosiahli s akumuláčnym pomerom 1,2.

Distribúcia

Na základe populačného farmakokinetického modelovania bola farmakokinetika opísaná pomocou dvojkompartmentového modelu s priemerným polčasom distribúcie 1,57 hod. (78 %). Priemerný zdanlivý distribučný objem belumosudilu v centrálnom kompartmente (% variačný koeficient, CV, coefficient of variation) bol 35,48 l (93 %). V *in vitro* prípravkoch bola väzba na ľudský sérový albumín 99,9 % a väzba na ľudský α 1-kyslý glykoproteín 98,6 %.

Biotransformácia

Na základe hodnotenia *in vitro* bola CYP3A4 predominantnou izoformou CYP zodpovednou za metabolizmus belumosudilu, hoci v menšej miere prispievali aj CYP2C8, CYP2D6 a UGT1A9.

Eliminácia

Výsledky populačného farmakokinetického modelovania u pacientov s cGVHD preukázali, že priemerný polčas eliminácie belumosudilu (% variačný koeficient, CV) bol 32,9 hod (15 %). Priemerný zdanlivý klírens belumosudilu (% CV) u pacientov (% CV) bol 12,5 l/h (38 %).

Výsledky štúdie Human Mass Balance naznačili, že hlavnou cestou vylučovania je vylučovanie stolicou (85 % dávky). Z dávky vylúcenej stolicou bolo 30 % materskej formy belumosudilu. Menej ako 5 % dávky sa vylúčilo močom.

Linearita/nelinearita

Expozícia belumosudilu (C_{max} a AUC) u zdravých osôb sa javí mierne vyššia ako úmerná dávke v rozsahu dávok 20 až 500 mg jedenkrát denne, no nižšia ako úmerná dávke pri dávkach nad 500 mg. U osôb s cGVHD je zvýšenie expozície medzi 200 a 400 mg približne úmerné.

Osobitné populácie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike belumosudilu s ohľadom na vek (20 až 77 rokov), rasu, pohlavie, alebo telesnú hmotnosť (38,6 až 143 kg).

Porucha funkcie obličiek

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike belumosudilu. Ťažká porucha funkcie obličiek sa neskúmala.

Porucha funkcie pečene

Zmeny v expozícii belumosudilu u osôb s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene na základe Child-Pughovho skóre bez postihnutia pečene GVHD v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene po jednorazovom podaní dávky 200 mg belumosudilu sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Vplyv rôznych stupňov poruchy funkcie pečene na expozíciu belumosudilu

Kategória poruchy funkcie pečene	Zmeny v expozícii belumosudilu u osôb s poruchou funkcie pečene v porovnaní so osobami s normálnou funkciou pečene			
	Celkové (voľné + viazané) koncentrácie		Voľné koncentrácie	
	C _{max}	AUC	C _{max}	AUC
Ľahká (trieda A podľa Childa-Pugha)	zvýšenie o 1,2-násobok	zvýšenie o 1,4-násobok	14 % pokles	19 % pokles
Stredne ťažká (trieda B podľa Childa-Pugha)	6 % pokles	zvýšenie o 1,5-násobok	12 % pokles	zvýšenie o 1,4-násobok
Ťažká (trieda C podľa Childa-Pugha)	zvýšenie o 1,3-násobok	zvýšenie o 4,2-násobok	zvýšenie o 5,4-násobok	zvýšenie o 16-násobok

Pediatrická populácia

U troch dospievajúcich pacientov, od ktorých bolo k dispozícii len málo farmakokinetických údajov, sa nepozorovali žiadne prejavy farmakokinetických rozdielov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách s opakovaným podávaním sa toxicita pozorovala pri priemerných plazmatických koncentráciách belumosudilu nižších alebo podobných očakávanej expozície u ľudí a v štúdiách reprodukčnej toxicity sa toxicita pozorovala pod očakávanou expozíciou u ľudí.

V štúdiách *in vitro* a *in vivo* sa nezistili žiadne dôkazy o osobitnom riziku pre ľudí z hľadiska farmakologickej bezpečnosti alebo genotoxicity.

Toxicita s opakovaným podávaním

V štúdiách s opakovaným perorálnym podávaním u potkanov a psov zahŕňali nežiaduce účinky pozorované u jedného alebo oboch druhov toxicity v gastrointestinálnom trakte (vracanie, riedka stolica a/alebo abnormálny čierny obsah, zvýšené slinenie), pečeni (zvýšené pečeňové enzýmy, hypertrofia/zvýšená hmotnosť orgánov a cholestáza/zápal), obličkách (zvýšený močovínový dusík v krvi, zmeny tubulov, pigmentácia, intracelulárne proteínové kvapôčky v epiteli), hemolymfoidnom systéme (regeneračná anémia, deplécia lymfocytov v slezine a týmuse) a reprodukčnom systéme.

Zhoršenie fertility

U samcov potkanov a psov zahŕňali toxicity nižšiu hmotnosť nadsemenníkov a semenníkov spojenú s abnormálnymi nálezmi v spermiiach, ako je multifokálna bilaterálna degenerácia spermií v nadsemenníkoch a semenníkoch a viacjadrové spermatídy v semenníkoch, znížená pohyblivosť a počet spermií; v štúdiách s opakovaným podávaním boli zmeny u psov reverzibilné, no u potkanov neboli úplne reverzibilné.

U samíc potkanov sa pozorovala nižšia hmotnosť maternice, ktorá korelovala s hypopláziou maternice/krčka maternice, a znížený vývoj folikulov vo vaječníkoch súvisiaci s nežiaducim úbytkom telesnej hmotnosti. Tieto zmeny boli reverzibilné.

Reprodukčná toxicita a vývin

Nežiaduce účinky u samíc potkanov (liečených belumosudilom alebo neliečených, no spárených s liečenými samcami) zahŕňali zvýšené pre- alebo postimplantačné straty, znížený počet životaschopných embryí a malformácie plodu vrátane absencie konečníka a chvosta, omfalokély a kupolovitej hlavy.

U králikov sa pozorovala toxicita u matky a účinky na embryo-fetálny vývoj (vrátane spontánneho potratu, zvýšených postimplantačných strát, zníženého percenta živých plodov a zníženej telesnej hmotnosti plodu a malformácií kostry/externých malformácií).

Karcinogenicita

U transgénnych myší neboli hlásené žiadne karcinogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Hypromelóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Stearát horečnatý
Bezvodý koloidný oxid kremičitý

Obal tablety

Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (E1521)
Mastenec (E553b)
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s uzáverom s detskou poistkou z polypropylénu a silikagélové vysúšadlo.

Veľkosť balenia: 28 alebo 30 filmom obalených tabliet.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
<p>Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti Rezurocku u dospelých a pediatických pacientov (12 ročných a starších s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg) s cGVHD, keď iné lieky schválené na použitie pri cGVHD poskytujú obmedzený klinický prínos alebo nie sú vhodné, držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží finálne výsledky zo Štúdie EFC22965, randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdie fázy III porovnávajúcej belumosudil s najlepšou dostupnou liečbou podľa dohodnutého protokolu.</p>	<p>Q4 2029</p>

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

REZUROCK 200 mg filmom obalené tablety
belumosudil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje belumosudílium-mezylát zodpovedajúci 200 mg belumosudilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety

28 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltajte vysúšadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rezurock 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

FEAŠKA

1. NÁZOV LIEKU

REZUROCK 200 mg filmom obalené tablety
belumosudil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje belumosudílium-mezylát zodpovedajúci 200 mg belumosudilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety

28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2015/001 28 tabliet

EU/1/26/2015/002 30 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Rezurock 200 mg filmom obalené tablety belumosudil

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Rezurock a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rezurock
3. Ako užívať Rezurock
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rezurock
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rezurock a na čo sa používa

Rezurock obsahuje liečivo belumosudil, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných imunosupresíva.

Rezurock sa používa na liečbu dospelých a pediatrických pacientov (12 ročných a starších s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg) s chronickou chorobou štepu proti hostiteľovi (*graft-versus-host disease*, GVHD), keď iné možnosti liečby poskytujú obmedzený klinický prínos, nie sú vhodné alebo boli vyčerpané.

Chronická GVHD sa môže vyskytnúť týždne až mesiace po transplantácii kostnej drene alebo kmeňových buniek (krvotvorných buniek). Bunky transplantované od darcu (štep) napádajú telo (hostiteľa) a spôsobujú zápal a poškodenie mnohých orgánov, ako je koža, pečeň alebo tráviaci systém.

Liečivo Rezurocku, belumosudil, účinkuje tak, že blokuje enzým (bielkovinu) nazývaný ROCK2, ktorý sa podieľa na činnosti imunitného systému (prirodzenej obranyschopnosti tela). Tým sa znižuje zápal a ďalšie poškodenie orgánov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rezurock

Neužívajte Rezurock

- ak ste alergický na belumosudil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná alebo dojčíte
- ak máte závažné problémy s pečeňou bez postihnutia pečene GVHD

Ak si nie ste istí, či sa na vás vzťahujú vyššie uvedené stavy, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Rezurock.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Rezurock, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, pretože Rezurock môže poškodiť vaše nenarodené dieťa (pozri časť „Tehotenstvo, dojčenie, plodnosť a antikoncepcia“).
- dojčíte alebo plánujete dojčiť, pretože Rezurock môže potenciálne spôsobiť závažné vedľajšie účinky u dojčeného dieťaťa (pozri časť „Tehotenstvo, dojčenie, plodnosť a antikoncepcia“).
- máte akékoľvek problémy s pečťou. Pred liečbou a počas liečby Rezurockom musíte podstúpiť vyšetrenia krvi vrátane vyšetrení na sledovanie správnosti funkcie pečene.
- užívate iné lieky (pozri časť „Iné lieky a Rezurock“).

Deti

Nepodávajte Rezurock deťom mladším ako 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg, pretože Rezurock sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky a Rezurock

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Rezurock môže ovplyvniť účinok iných liekov a iné lieky môžu ovplyvniť účinok Rezurocku.

Informujte svojho lekára osobitne, ak užívate niektorý z nasledovných liekov, pretože váš lekár možno bude musieť zmeniť dávku týchto liekov alebo dávku Rezurocku.

Nasledovné lieky môžu znížiť účinnosť Rezurocku znížením množstva Rezurocku v krvi:

- Rifampicín (používa sa na liečbu tuberkulózy).
- Inhibítory protónovej pumpy, ako je omeprazol alebo rabeprazol (používajú sa na zníženie tvorby kyseliny v žalúdku).
- Iné látky znižujúce žalúdočnú kyselinu (používajú sa na zníženie tvorby kyseliny v žalúdku).

Rezurock môže zvýšiť riziko vzniku vedľajších účinkov pri užívaní týchto liekov zvýšením množstva týchto liekov v krvi:

- Statíny, ako je rosuvastatín (používajú sa na zníženie hladiny cholesterolu).
- Dabigatran (používa sa na zabránenie tvorby krvných zrazenín v tele).
- Raltegravir (na liečbu HIV).
- Sirolimus alebo takrolimus (používajú sa na zabránenie vzniku choroby štepu proti hostiteľovi).

Ak si nie ste istí, či sa na vás niečo z vyššie uvedeného týka, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať Rezurock.

Počas užívania Rezurocku nesmiete nikdy začať užívať nový liek bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom. Patria sem lieky, ktorých výdaj je viazaný na predpis lekára, lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na predpis lekára (voľnopredajné lieky) a rastlinné alebo alternatívne lieky.

Uchovávajte si zoznam všetkých liekov, ktoré užívate, aby ste ho mohli ukázať svojmu lekárovi a lekárnikovi, keď dostanete nový liek.

Rezurock a jedlo

Rezurock sa musí užívať s jedlom. Pozri časť 3.

Tehotenstvo, dojčenie, plodnosť a antikoncepcia

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Neužívajte Rezurock počas tehotenstva, pretože Rezurock môže poškodiť vaše nenarodené dieťa. Pred začatím liečby váš lekár skontroluje, či ste tehotná. Ak otehotníte počas užívania Rezurocku, okamžite sa poraďte so svojim lekárom.

Antikoncepcia

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, váš lekár pred začatím liečby Rezurockom skontroluje, či ste tehotná. Je to preto, lebo Rezurock môže poškodiť nenarodené dieťa. Počas liečby Rezurockom a minimálne jeden týždeň po užití poslednej dávky musíte používať spoľahlivú a vysoko účinnú metódu antikoncepcie (na kontrolu počatia).

Ak ste muž a máte partnerku, ktorá môže otehotnieť, vaša partnerka sa má počas užívania Rezurocku vyvarovať otehotneniu. Počas liečby Rezurockom a minimálne jeden týždeň po užití poslednej dávky musíte používať účinnú metódu antikoncepcie.

Porozprávajte sa so svojim lekárom o tom, ktoré metódy antikoncepcie sú pre vás vhodné počas liečby Rezurockom.

Dojčenie

Počas liečby Rezurockom a minimálne jeden týždeň po užití poslednej dávky nedojčíte. Rezurock môže byť škodlivý pre dojčené dieťa.

Plodnosť

Na základe štúdií na zvieratách môže Rezurock spôsobiť dočasnú neplodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak po užití Rezurocku pocítite únavu alebo závrat, neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Rezurock obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Rezurock

Vždy užívajte Rezurock presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka pre dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 rokov alebo starších a s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg) je jedna tableta (obsahujúca 200 mg belumosudilu) užívaná jedenkrát denne perorálne (ústami) v rovnakom čase každý deň.

Tabletu užite celú a zapite ju pohárom vody a zajedzte jedlom.

Lekár vám môže zvýšiť dávku Rezurocku, ak užívate aj niektoré iné lieky, ktoré môžu ovplyvniť účinok belumosudilu.

Lekár vám môže povedať, aby ste na určitý čas alebo natrvalo ukončili užívanie Rezurocku, v závislosti od toho, ako dobre liečbu znášate.

Dĺžka liečby

V liečbe máte pokračovať, kým vám lekár nepovie, aby ste užívanie ukončili.

Ak užijete viac Rezurocku, ako máte

Ak užijete priveľa Rezurocku, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo choďte do najbližšej nemocnice. Vezmite si so sebou balenie lieku.

Ak zabudnete užiť Rezurock

Ak vynecháte dávku Rezurocku, užite ju hneď, ako si spomeniete, v ten istý deň, iba ak:

- Užívate Rezurock jedenkrát denne a od plánovaného užitia dávky uplynulo menej ako 12 hodín
- Užívate Rezurock dvakrát denne a od očakávaného užitia dávky uplynulo menej ako 6 hodín

Po užití vynechanej dávky užite nasledujúcu dávku Rezurocku v obvyklom čase.

Ak vynecháte dávku Rezurocku, nemáte ju užívať, ak:

- užívate Rezurock jedenkrát denne a od očakávaného užitia dávky uplynulo viac ako 12 hodín
- užívate Rezurock dvakrát denne a od očakávaného užitia dávky uplynulo viac ako 6 hodín

V týchto prípadoch vynechajte zabudnutú dávku a užite nasledujúcu dávku Rezurocku v obvyklom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak po užití Rezurocku vraciate

Ak po užití Rezurocku vraciate, neužívajte ďalšiu dávku Rezurocku. Nasledujúcu dávku Rezurocku užite v obvyklom čase.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.

Závažné vedľajšie účinky

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledovných častých závažných vedľajších účinkov (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- Kašeľ, bolesť na hrudi, dýchavičnosť, horúčka. Môžu to byť príznaky zápalu pľúc.
- Pocit neschopnosti dýchať alebo správne myslieť. Môžu to byť príznaky hypoxie (nízkeho obsahu kyslíka).
- Zápal hlbokého kožného tkaniva. Môžu to byť príznaky celulitídy.
- Bolesť brucha, hnačka, horúčka. Môžu to byť príznaky infekcie hrubého čreva.
- Zápal, ktorý postihuje očné viečka a okolitú kožu. Môžu to byť príznaky periorbitálnej celulitídy.
- Horúčka, zimnica a nízky krvný tlak. Môžu to byť príznaky stafylokokovej bakteriémie (infekcie v krvnom obehu).
- Prechladnutie, nosová alebo krčná infekcia (horných dýchacích ciest).
- Dýchavičnosť a bolesť na hrudi. Môžu to byť príznaky pľúcnej embólie (zrazenina v krvnej cieve v pľúcach).
- Hnačka
- Nevoľnosť (nauzea)
- Vredy na jazyku, ktoré sa nehoja, môžu byť prejavom prítomnosti nezvyčajných buniek (ktoré sa môžu stať rakovinovými). Môžu to byť príznaky dysplázie jazyka.
- Vracanie
- Pocit veľkej slabosti, vracanie, horúčka, zimnica, zmätenosť, zrýchlený tep srdca. Môžu to byť príznaky dvoch alebo viacerých orgánových systémov, ktoré nedokážu zabezpečiť potreby tela (syndróm multiorgánovej dysfunkcie).

Ďalšie vedľajšie účinky

Medzi ďalšie možné vedľajšie účinky patria nasledujúce uvedené nižšie. Ak sa tieto vedľajšie účinky stanú závažnými, povedzte to svojmu lekárovi.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Bolesť hlavy
- Extrémna únava

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Nízky počet červených krviniek (anémia)
- Nedostatočná funkcia štítnej žľazy (hypotyreóza)
- Znížená chuť do jedla
- Vysoké hladiny cukru v krvi (hyperglykémia)
- Nízke hladiny fosfátov v krvi (hypofosfatémia)
- Vysoké hladiny tuku v krvi (hyperlipidémia)
- Poškodenie nervov na rukách a nohách (periférna neuropatia)
- Závrat
- Pocity, ako je znecitlivenie, brnenie, mravčenie (parestézia)
- Vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- Náhla dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním (dyspnoe)
- Kašeľ
- Zápcha
- Bolesť brucha
- Zväčšenie objemu brucha
- Brušné ťažkosti
- Bolesť chrbta
- Svalové kŕče
- Bolesť kĺbov (artralgia)
- Opuch, najmä členkov a chodidiel (periférny edém)
- Horúčka
- Abnormálny test funkcie pečene
- Chudnutie
- Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy, enzýmu (bielkoviny), ktorá sa uvoľňuje sa do krvi pri poškodení svalu
- Zníženie hladín krvných doštičiek, zložky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi
- Zvýšenie hladín kreatinínu, prejav zhoršujúcich sa problémov s obličkami
- Znížený počet lymfocytov v krvi, čo je typ bielych krviniek
- Znížený počet bielych krviniek
- Bolesť brucha, hnačka, horúčka. Môžu to byť príznaky zápalu žalúdka (gastroenteritídy).
- Zápal nosa a hrdla
- Infekcia dutín
- Bolesť hlavy (migréna)
- Nízky krvný tlak
- Svrbenie
- Vyrážka
- Zápal kože s veľkými pľuzgiermi (bulózna dermatitída)
- Celkový pocit nepohody (malátnosť)
- Miestny opuch
- Zožltnutie kože a očí (zvýšený konjugovaný bilirubín)
- Zvýšené hladiny prokalcitonínu, bielkoviny v krvi, ktorá je znakom infekcie

Ak sa u vás vyskytnú určité vedľajšie účinky, lekár môže zmeniť dávku Rezurocku, dočasne alebo natrvalo ukončiť liečbu Rezurockom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie

účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Rezurock

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na fľaške po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rezurock obsahuje

Liečivo je belumosudil (vo forme mezlátu). Každá tableta obsahuje 200 mg belumosudilu.

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, hypromelóza, sodná soľ kroskarmelózy, stearát horečnatý, koloidný bezvodý oxid kremičitý.

Obal tablety: polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol (E1521), mastenec (E553b), žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Rezurock a obsah balenia

Filmom obalené tablety Rezurock sú bledožlté až žlté tablety oválneho tvaru s označením „KDM“ na jednej strane a „200“ na druhej strane.

Rezurock je dostupný v plastovej fľaške s uzáverom s detskou poistkou v balení po 28 alebo 30 filmom obalených tabliet. Fľaška obsahuje vrecko s vysúšadlom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA IV

**Závery týkajúce sa udelenia podmieneného povolenia na uvedenie na trh predložené
Európskou agentúrou pre lieky**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **Podmienečné povolenie na uvedenie na trh**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť podmienečné povolenie na uvedenie na trh, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.