

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

REZUROCK 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje belumosudil mesilat, ki ustreza 200 mg belumosudila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bledo rumene do rumene tablete ovalne oblike z oznako "KDM" na eni strani in oznako "200" na drugi strani, dimenzij 7,4 x 14,8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo REZUROCK je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov (starih 12 let ali več s telesno maso najmanj 40 kg), ki imajo kronično reakcijo presadka proti gostitelju (cGVHD – chronic Graft-Versus-Host Disease), kadar druge možnosti zdravljenja zagotavljajo omejene klinične koristi, niso primerne ali so bile izčrpane.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, ki imajo izkušnje z obravnavo cGVHD.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 200 mg peroralno, enkrat na dan z obrokom.

Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti preiskave celotne krvne slike in delovanja jeter (glejte poglavje 4.4). Uvedba belumosudila pri bolnikih s številom trombocitov $< 50 \times 10^9/l$ ali absolutnim številom nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ mora temeljiti na natančnem spremljanju laboratorijskih vrednosti in na klinični oceni.

Prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov

Preiskave delovanja jeter je treba med celotnim zdravljenjem opravljati vsaj enkrat na mesec (glejte poglavje 4.4).

Priporočene prilagoditve odmerka v primeru neželenih učinkov so prikazane v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočene prilagoditve odmerka v primeru neželenih učinkov

Neželeni učinek	Stopnja resnosti*	Prilagoditev odmerka
Hepatotoksičnost	ALT ali AST 3. stopnje (> 5 do 20 x ZMN) ali bilirubin 2. stopnje (> 1,5 do 3 x ZMN)	Zdravljenje prekinite do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo, nato nadaljujte s priporočenim odmerkom belumosudila in spremljajte laboratorijske preiskave glede toksičnosti.
	ALT ali AST 4. stopnje (> 20 x ZMN) ali bilirubin ≥ 3. stopnje (> 3 x ZMN)	Zdravljenje trajno prekinite.
Drugi neželeni učinki (glejte poglavje 4.8)	3. stopnja	Zdravljenje prekinite do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo, nato nadaljujte s priporočenim odmerkom belumosudila in spremljajte glede toksičnosti.
	4. stopnja	Zdravljenje trajno prekinite.

ALT = alanin-aminotransferaza, AST = aspartat-aminotransferaza, ZMN = zgornja meja normale.

*1. stopnja je blaga, 2. stopnja je zmerna, 3. stopnja je huda in 4. stopnja je smrtno nevarna. Stopnje toksičnosti so navedene po merilih NCI-CTCAE v4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03).

Prilagoditve odmerka zaradi medsebojnega delovanja zdravil

Močni induktorji CYP3A4 in zaviralci protonske črpalke zmanjšajo izpostavljenost belumosudilu (glejte poglavje 4.5).

Močni induktorji CYP3A

Pri sočasnem jemanju močnih induktorjev CYP3A je priporočen odmerek 200 mg peroralno, dvakrat na dan z obrokom.

Zaviralci protonske črpalke

Pri sočasnem jemanju zaviralcev protonske črpalke je priporočen odmerek 200 mg peroralno, dvakrat na dan z obrokom.

Zapoznel ali izpuščen odmerek

V primeru zapoznelega ali izpuščenega odmerka:

Bolnik mora odmerek vzeti čim prej isti dan, če je:

- 200-mg odmerek izpustil pred 12 urami ali manj v primeru odmerjanja enkrat na dan ALI
- 200-mg odmerek izpustil pred 6 urami ali manj v primeru odmerjanja dvakrat na dan (glejte poglavje 4.5)

Naslednji odmerek mora nato vzeti po običajni shemi.

Bolnik odmerka ne sme vzeti, če je:

- odmerek izpustil pred več kot 12 urami v primeru odmerjanja enkrat na dan ALI
- odmerek izpustil pred več kot 6 urami v primeru odmerjanja dvakrat na dan (glejte poglavje 4.5)

Naslednji odmerek mora nato vzeti po običajni shemi.

Če bolnik po zaužitju odmerka bruha, mora naslednji odmerek vzeti ob običajnem času.

Bolniku je treba naročiti, da v primeru izpuščenega odmerka ne sme vzeti dodatnih odmerkov, da bi nadomestil izpuščenega.

Posebne populacije

Okvara jeter

Uporaba pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) brez jetrne GVHD je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Uporaba pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) brez jetrne GVHD ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

V primeru uporabe belumosudila pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child Pugh A) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi.

Za bolnike s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali za bolnike s končno odpovedjo ledvic na dializi podatkov ni (glejte poglavje 5.2). Bolnike je treba med zdravljenjem z belumosudilom natančno spremljati glede varnosti in učinkovitosti.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Dodatne prilagoditve odmerka pri starejših bolnikih niso potrebne (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila REZUROCK pri pediatričnih bolnikih, starih manj kot 12 let s telesno maso manj kot 40 kg, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele z vodo ob približno enakem času vsak dan z obrokom (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

Bolniki s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) brez jetrne GVHD (glejte poglavje 5.2).

Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo pred uvedbo zdravljenja z belumosudilom opraviti preverjanje nosečnosti ter morajo med zdravljenjem z belumosudilom in vsaj še en teden po njegovem zadnjem odmerku uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo.

Če ženska med zdravljenjem z belumosudilom zanosi, je treba individualno oceniti tveganje in korist, bolnici pa natančno svetovati glede možnih tveganj za plod (glejte poglavje 4.6). Bolnico je treba seznaniti z možno nevarnostjo za plod.

Bolniki, ki imajo partnerko v rodni dobi

Moškim s partnerko v rodni dobi je treba povedati, da med njihovim jemanjem belumosudila partnerka ne sme zanositi, in jih je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod.

Moški s partnerko v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še en teden po zadnjem odmerku belumosudila uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Dojenje

Med zdravljenjem in vsaj še en teden po zadnjem odmerku belumosudila je treba dojenje prekiniti (glejte poglavje 4.6).

Plodnost

Ugotovitve na modih in vplivu na spermo iz študij na podganah in psih kažejo, da lahko belumosudil okvari moško plodnost (glejte poglavje 4.6).

Hepatotoksičnost

V kliničnih študijah z belumosudilom so opazili zvišanja vrednosti pri preiskavah delovanja jeter; zvišanja so se po navadi pojavila zgodaj med zdravljenjem, pozneje pa se je njihova pojavnost zmanjševala (glejte poglavje 4.8). Preiskave delovanja jeter je treba opraviti pred uvedbo zdravljenja in jih med zdravljenjem izvajati vsaj enkrat na mesec; v primeru toksičnosti ≥ 2 . stopnje je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Substrati CYP3A4 in P-gp

Belumosudil zavira tako CYP3A4 kot P-gp. Sočasna uporaba belumosudila in zdravil, ki so substrati tako CYP3A4 kot P-gp (npr. takrolimus, sirolimus) lahko poveča njihove koncentracije (glejte poglavje 4.5). Zato je morda potrebno prilagajanje odmerka v skladu z ustreznimi informacijami o zdravilu. Priporočljivo je natančno terapevtsko spremljanje, dokler ni doseženo stanje dinamičnega ravnovesja.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv induktorjev CYP3A na belumosudil

Sočasna uporaba več odmerkov rifampicina (močnega induktorja CYP3A4) je zmanjšala C_{max} belumosudila za 59 % in njegovo AUC za 72 %. Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 (npr. karbamazepina, fenitoina, rifampina [rifampicina], šentjanževke [*Hypericum perforatum*]) in belumosudila lahko zmanjša izpostavljenost belumosudilu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost. Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 ni priporočljiva. Če pa je sočasna uporaba potrebna, je treba odmerek belumosudila povečati na 200 mg dvakrat na dan. Odmerek 200 mg belumosudila enkrat na dan je priporočljivo začeti znova uporabljati v 1 dnevu po zadnji uporabi močnega induktorja CYP3A.

Sočasna uporaba zmernih induktorjev CYP3A4, npr. efavirenza, na belumosudil pričakovano vpliva manj kot uporaba močnih induktorjev CYP3A4. Sočasna uporaba zmernih induktorjev CYP3A4 in belumosudila lahko zmanjša izpostavljenost belumosudilu. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Vpliv zaviralcev protonске črpalke na belumosudil

Sočasna uporaba več odmerkov rabeprazola je zmanjšala C_{max} belumosudila za 87 % in njegovo AUC za 80 %. Sočasna uporaba več odmerkov omeprazola je zmanjšala C_{max} belumosudila za 68 % in njegovo AUC za 47 %. Sočasna uporaba zaviralcev protonске črpalke in belumosudila lahko zmanjša izpostavljenost belumosudilu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost. Zato je treba odmerek belumosudila povečati na 200 mg dvakrat na dan.

Vpliv drugih učinkovin za zmanjšanje želodčne kisline na belumosudil

Sočasna uporaba belumosudila in učinkovin za zmanjševanje želodčne kisline (npr. antagonistov H₂ ali antacidov), ki niso zaviralci protonске črpalke, lahko zmanjša izpostavljenost belumosudilu. Prilagoditev odmerka ni potrebna. Belumosudil je priporočljivo vzeti 2 uri pred ali 12 ur po učinkovini za zmanjševanje želodčne kisline.

Vpliv belumosudila na druga zdravila

Belumosudil zavira OATP1B1 in BCRP. Sočasna uporaba belumosudila (200 mg enkrat na dan) je povečala AUC rosuvastatina (substrata OATP1B1 in BCRP) za 4,4-krat in C_{max} za 3,6-krat. Sočasna uporaba belumosudila ni priporočljiva s substrati OATP1B1 in BCRP, pri katerih lahko spremembe koncentracije povzročijo resne toksične učinke. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba odmerek/odmerke substrata OATP1B1 oziroma BCRP zmanjšati v skladu z ustreznimi informacijami o zdravilu.

Belumosudil zavira P-gp. Sočasna uporaba belumosudila (200 mg enkrat na dan) je povečala AUC dabigatrana (substrata P-gp) za 2,1-krat in C_{max} za 2,4-krat. Sočasna uporaba belumosudila ni priporočljiva s substrati P-gp, pri katerih lahko majhne spremembe koncentracije povzročijo resne toksične učinke. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba odmerek/odmerke substrata P-gp zmanjšati v skladu z ustreznimi informacijami o zdravilu.

Belumosudil zavira UGT1A1. Sočasna uporaba belumosudila (200 mg enkrat na dan) in raltegravirja (substrata UGT1A1) je zmanjšala izpostavljenost raltegravir glukuronidu za 40 %. Sočasna uporaba belumosudila ni priporočljiva z občutljivimi substrati UGT1A1, pri katerih lahko že majhne spremembe koncentracije povzročijo resne toksične učinke. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba odmerek/odmerke substrata UGT1A1 zmanjšati v skladu z ustreznimi informacijami o zdravilu.

Substrati CYP1A2, CYP2C19 in CYP3A4

In vitro rezultati so pokazali, da je belumosudil reverzibilen in časovno odvisen zaviralec CYP1A2 in CYP3A4/5 ter časovno odvisen zaviralec CYP2C19.

Kliničnega zaviranja teh encimov CYP v prisotnosti belumosudila pri priporočenem odmerku 200 mg enkrat na dan ni mogoče izključiti. Sočasna uporaba belumosudila ni priporočljiva z občutljivimi substrati teh encimov, pri katerih lahko že majhne spremembe koncentracije povzročijo resne toksične učinke. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba odmerek/odmerke substrata zmanjšati v skladu z ustreznimi informacijami o zdravilu.

Takrolimus in sirolimus

Belumosudil zavira tako CYP3A4 kot P-gp. Sočasna uporaba belumosudila in zdravil, ki so substrati tako CYP3A4 kot P-gp (npr. takrolimus, sirolimus) lahko znatno poveča njihove koncentracije. Priporočljivo je natančno terapevtsko spremljanje, dokler ni doseženo stanje dinamičnega ravnovesja (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z belumosudilom in vsaj še en teden po njegovem zadnjem odmerku uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Moški bolniki s partnerko v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še en teden po zadnjem odmerku belumosudila uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Podatkov o uporabi belumosudila pri nosečnicah ni.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Zdravilo REZUROCK je med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Zdravila REZUROCK ni priporočljivo uporabljati pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo visoko učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se belumosudil ali njegovi presnovki pri živalih ali človeku izločajo v materino mleko. Tveganja za dojene otroke ni mogoče izključiti. Dojenje je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) med zdravljenjem z zdravilom REZUROCK in vsaj še en teden po zadnjem odmerku (glejte poglavje 4.4).

Plodnost

Za določitev morebitnih vplivov belumosudila na plodnost moških in žensk (pri človeku) ni podatkov.

Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov belumosudila pri podganah so pokazale neželene učinke v smislu splošne toksičnosti, ki se je kazala z nizko telesno maso, ki lahko okvari plodnost samic (glejte poglavje 5.3).

Ugotovitve na modih in vplivu na spermio iz študij na živalih kažejo, da lahko belumosudil okvari moško plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo REZUROCK ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Povzroči lahko utrujenost ali omotico (glejte poglavje 4.8). Če se bolniku pojavijo temu sorodni simptomi, ni priporočljivo, da vozi ali upravlja stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bili utrujenost (20,2 %), driska (12,8 %), navzea (11,7 %), glavobol (10,6 %), bruhanje (8,5 %) in zvišanje aspartat-aminotransferaze (AST) (7,4 %), zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) (5,3 %) ter zvišanje gama-glutamiltransferaze (GGT) (4,3 %).

Najpogostejši neželeni učinki 3. ali 4. stopnje so bili pljučnica, hipoksija in driska (vsaka po 2,1 %).

Resni neželeni učinki so bili pljučnica (2,1 %) ter celulitis, okužba debelega črevesa, periorbitalni celulitis, stafilokokna bakteriemija, okužba zgornjih dihal, hipoksija, pljučna embolija, driska, navzea, displazija jezika, bruhanje in sindrom večorganske odpovedi (vsak po 1,1 %).

Najpogostejši neželeni učinek, ki je povzročil prenehanje zdravljenja, je bila navzea (2,1 %).

Neželeni učinki, ki so povzročili prekinitev zdravljenja, so se pojavili pri 14,9 % bolnikov in so bili: navzea (2,1 %) ter gastroenteritis, okužba debelega črevesa, periorbitalni celulitis, pljučnica, zvišanje ALT, zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi, zvišanje GGT, zvišanje prokalcitonina, driska, bruhanje, utrujenost, pljučna embolija, nevtropenija, artralgiya, periferna nevropatija in bulozni dermatitis (vsak po 1,1 %).

Podatki o dolgoročni varnosti v obdobju več kot 12 mesecev kažejo, da je imelo 13,8 % bolnikov v skupini z 200 mg enkrat na dan vsaj en neželen učinek. Najpogosteje opaženi povezani neželeni učinki so bili driska (4,3 %), okužbe zgornjih dihal (2,1 %), navzea (2,1 %) in zmanjšanje telesne mase (2,1 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 2 prikazuje kategorije pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali v vseh odprtih kliničnih preskušanjih z uporabo 200 mg belumosudila enkrat na dan pri 94 bolnikih. Mediana trajanja zdravljenja je bila 9,18 meseca (razpon od 0,46 do 83,75 meseca).

Pogostnost neželenih učinkov je navedena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki

Neželeni učinki	Kategorija pogostnosti vseh stopenj resnosti	Vse stopnje (%)	3.-4. stopnja (%)
Okužbe in infestacije			
Okužba zgornjih dihal	Pogosti	4 (4,3)	0
Pljučnica	Pogosti	2 (2,1)	2 (2,1)
Celulitis	Pogosti	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastroenteritis	Pogosti	1 (1,1)	0
Okužba debelega črevesa	Pogosti	1 (1,1)	0
Nazofaringitis	Pogosti	1 (1,1)	0
Periorbitalni celulitis	Pogosti	1 (1,1)	0
Sinuzitis	Pogosti	1 (1,1)	1 (1,1)
Stafilokokna bakteriemija	Pogosti	1 (1,1)	0
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Anemija	Pogosti	3 (3,2)	0
Nevtropenija	Pogosti	1 (1,1)	1 (1,1)
Bolezni endokrinega sistema			
Hipotiroidizem	Pogosti	2 (2,1)	0
Presnovne in prehranske motnje			
Zmanjšan apetit	Pogosti	6 (6,4)	1 (1,1)
Hiperglikemija	Pogosti	4 (4,3)	0
Hipofosfatemija	Pogosti	2 (2,1)	0
Hiperlipidemija	Pogosti	2 (2,1)	0
Bolezni živčevja			
Glavobol	Zelo pogosti	10 (10,6)	0
Periferna nevropatija	Pogosti	4 (4,3)	0
Omotica	Pogosti	2 (2,1)	0

Parestezije	Pogosti	2 (2,1)	0
Migrena	Pogosti	1 (1,1)	0
Žilne bolezni			
Hipertenzija	Pogosti	2 (2,1)	1 (1,1)
Hipotenzija	Pogosti	1 (1,1)	1 (1,1)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
Dispneja	Pogosti	6 (6,4)	1 (1,1)
Kašelj	Pogosti	2 (2,1)	0
Hipoksija	Pogosti	2 (2,1)	2 (2,1)
Pljučna embolija	Pogosti	2 (2,1)	1 (1,1)
Bolezni prebavil			
Navzea	Zelo pogosti	11 (11,7)	1 (1,1)
Driska	Zelo pogosti	12 (12,8)	2 (2,1)
Bruhanje	Pogosti	8 (8,5)	1 (1,1)
Zaprteje	Pogosti	5 (5,3)	1 (1,1)
Bolečina v trebuhu	Pogosti	2 (2,1)	0
Napihnjenost trebuha	Pogosti	2 (2,1)	0
Nelagodje v trebuhu	Pogosti	2 (2,1)	0
Displazija jezika	Pogosti	1 (1,1)	0
Bolezni kože in podkožja			
Pruritus	Pogosti	1 (1,1)	0
Izpuščaj	Pogosti	1 (1,1)	0
Bulozni dermatitis	Pogosti	1 (1,1)	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
Bolečina v hrbtu	Pogosti	3 (3,2)	0
Spazmi mišic	Pogosti	2 (2,1)	0
Artralgiija	Pogosti	2 (2,1)	0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
Utrujenost	Zelo pogosti	19 (20,2)	1 (1,1)
Periferni edemi	Pogosti	3 (3,2)	0
Zvišana telesna temperatura	Pogosti	2 (2,1)	0
Splošno slabo počutje	Pogosti	1 (1,1)	0
Lokalizirani edem	Pogosti	1 (1,1)	0
Sindrom večorganske odpovedi	Pogosti	1 (1,1)	1 (1,1)
Otekanje	Pogosti	1 (1,1)	0
Preiskave			
Zvišanje aspartat-aminotransferaze	Pogosti	7 (7,4)	1 (1,1)
Zvišanje alanin-aminotransferaze	Pogosti	5 (5,3)	1 (1,1)
Zvišanje gama-glutamilttransferaze	Pogosti	4 (4,3)	1 (1,1)
Zmanjšanje telesne mase	Pogosti	3 (3,2)	0
Zvišanje alkalne fosfataze v krvi	Pogosti	3 (3,2)	0
Zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi	Pogosti	3 (3,2)	1 (1,1)
Zmanjšanje števila trombocitov	Pogosti	2 (2,1)	0
Zvišanje kreatinina v krvi	Pogosti	2 (2,1)	0
Zmanjšanje števila limfocitov	Pogosti	2 (2,1)	0
Zmanjšanje števila levkocitov	Pogosti	2 (2,1)	1 (1,1)

Zvišanje konjugiranega bilirubina	Pogosti	1 (1,1)	0
Zvišanje prokalcitonina	Pogosti	1 (1,1)	0

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišanje jetrnih encimov

AST, ALT in GGT so se zvišale v prvem mesecu zdravljenja z belumosudilom, pozneje pa se je pojavnost teh zvišanj zmanjševala. Za priporočila o prilagoditvi odmerka po zvišanju jetrnih encimov glejte poglavje 4.2. Za priporočeno spremljanje jetrnih encimov glejte poglavje 4.4.

Hematološki neželeni učinki

Anemija (vseh stopenj resnosti) se je pojavila pri 12,5 % bolnikov, anemija ≥ 3 . stopnje pa pri 4,2 % bolnikov. V združeni analizi med skupinami glede na odmerek ni bilo doslednih razlik v času do prvega pojava anemije. Pojavnost anemije je bila največja v obdobju od 3 do < 6 mesecev. Edini primer hude nevtropenije se je pojavil 253. dan, tj. približno 8 mesecev po uvedbi zdravljenja z belumosudilom. Za prilagoditve v primeru neželenih učinkov glejte poglavje 4.2.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago in zmerno cGVHD se pogostnost neželenih učinkov ni razlikovala glede na oceno na podlagi normalnega delovanja ledvic ter blage in zmerne okvare ledvic. Pri bolnikih s hudo cGVHD so opazili večjo pogostost neželenih učinkov pri tistih z zmerno okvaro ledvic v primerjavi s tistimi z blago okvaro oziroma normalnim delovanjem ledvic.

Pediatrična populacija

Izkušenj pri mladostnikih je malo. V študiji KD025-213 so belumosudil prejeli skupno trije mladostniki (2 v skupini z 200 mg enkrat na dan in 1 v skupini z 200 mg dvakrat na dan). V obdobju trženja in v okviru sočutne uporabe je 112 mladostnikov prejelo belumosudil in poročalo informacije o varnosti. Najpogosteje poročana neželena učinka sta bila navzea (4,6 %) in glavobol (2,8 %). Varnostni profil belumosudila se je pri pediatričnih bolnikih (starih ≥ 12 let) s cGVHD po vrsti, naravi in stopnji resnosti skladal z znanim varnostnim profilom pri odraslih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje belumosudila ni znanega antidota. Pri zdravih prostovoljcih so uporabili posamične odmerke do 1000 mg in prenašanje je bilo sprejemljivo. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in takoj uporabiti vse ustrezne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA48

Mehanizem delovanja

Belumosudil je selektiven zaviralec proteinske kinaze ROCK2 (Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase-2), ki usmerja signaliziranje pri delovanju imunskih celic in v fibrotičnih poteh.

Farmakodinamični učinki

Srčna elektrofiziologija

Belumosudil ob izpostavljenosti, ki je 2,2-kratnik največje izpostavljenosti med uporabo odobrenega priporočenega odmerka, ne povzroči klinično pomembnega podaljšanja intervala QT.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija KD025-213

Študija KD025-213 je bila odprta, multicentrična študija 2. faze belumosudila za zdravljenje bolnikov s cGVHD. Odrasla populacija z-namenom-zdravljenja (ZNZ) je vključevala 156 bolnikov. Za vključitev v študijo so bili primerni bolniki, stari 12 let ali več, če so že prejeli od 2 do 5 predhodnih linij systemskega zdravljenja in so potrebovali dodatno zdravljenje. Primerni bolniki so dva tedna pred začetkom študije prejeli stabilen odmerek kortikosteroidov. Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali na peroralno uporabo belumosudila 200 mg enkrat na dan ali 200 mg dvakrat na dan. V študijo niso bili vključeni bolniki, ki so imeli število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$, absolutno število nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$, AST ali ALT $> 3 \times ZMN$, celokupni bilirubin $> 1,5 \times ZMN$, QTc(F) > 480 ms, oGF < 30 ml/min/1,73 m² ali FEV1 ≤ 39 %.

Belumosudil je bil po smernicah ustanove dodan stalnemu zdravljenju cGVHD, na primer kortikosteroidom, zaviralcem kalcinevrina (CNI – calcineurin inhibitors, ciklosporin ali takrolimus), sirolimusu, ECP in/ali lokalnemu ali inhalacijskemu zdravljenju, če je bolnik ob vstopu v študijo prejemal ustaljen odmerek/shemo. V primeru zagona cGVHD je bilo dovoljeno prehodno povečanje odmerka kortikosteroidov (do 1 mg/kg/dan prednizona ali enakovredne učinkovine) za do 6 tednov. Povečanje odmerka kortikosteroidov za več kot 6 tednov ali več kot 2 zagona cGVHD v prvih 6 mesecih zdravljenja z belumosudilom sta pomenila neuspeh zdravljenja, prav tako tudi uvedba novega systemskega zdravljenja cGVHD.

Mediana starosti odraslih bolnikov, vključenih v skupino z 200 mg enkrat na dan (N = 78) je bila 53 let (razpon od 21 do 77 let), 63 % je bilo moških in 85 % belcev. Večina (73 %) bolnikov je imela hudo cGVHD, 81 % bolnikov pa je bilo odpornih na zadnje systemsko zdravljenje, ki so ga prejeli pred vključitvijo v študijo. Izhodiščno so bili prizadeti naslednji organi: koža (82 %), sklepi/fascije (77 %), oči (73 %), pljuča (35 %), usta (53 %), požiralnik (30 %), zgornja prebavila (18 %), spodnja prebavila (9 %) in jetra (13 %). Enainpetdeset odstotkov bolnikov je imelo prizadete štiri organe ali več. Najpogosteje sočasno uporabljena systemska zdravila, ki so jih bolniki v študiji KD025-213 jemali 1. dan 1. cikla, so bili kortikosteroidi, CNI (takrolimus ali ciklosporin), sirolimus, MMF in ECP. Mediana števila predhodnih linij systemskih zdravljenj cGVHD je bila 3,0. V študijo sta bila vključena tudi 2 mladostnika, stara 12 in 13 let, in sicer v skupino z 200 mg enkrat na dan.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti, celokupni delež odziva (ORR – Overall Response Rate), je bil opredeljen kot delež preiskovancev, ki so dosegli ali popoln odziv (CR – Complete Response [izginotje vseh manifestacij v vseh organih oz. na vseh mestih]) ali delen odziv (PR – Partial Response [izboljšanje v vsaj enem organu oz. na vsaj enem mestu ter brez napredovanja v katerem koli drugem organu oz. mestu]) pri kateri koli oceni odziva po izhodiščni vrednosti po merilih projekta NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD iz leta 2014. Med sekundarnimi opazovanimi dogodki sta bila trajanje odziva in čas do odziva. Odzivi, vključno s popolnimi odzivi, so bili doseženi v vseh zajetih organih (koža, oči, usta, požiralnik, zgornja prebavila, spodnja prebavila, jetra, pljuča in sklepi/fascije). Rezultati o ORR in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkih so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3: Najboljši celokupni delež odziva in drugi rezultati učinkovitosti, odrasla populacija ZNZ

Spremenljivka	Belumosudil 200 mg enkrat na dan (N = 78)
Celokupni delež odziva (%)	73,1
95 % IZ za ORR (%)	61,8; 82,5
Popoln odziv (%)	5,1
Delni odziv (%)	67,9
ORR po 6 mesecih (%)	43,6
95 % IZ za ORR po 6 mesecih	32,4; 55,3
#K-M trajanje odziva (primarno), mediana, tedni (95 % IZ)	23,9 (11,43; 50,43)
Čas do odziva, mediana, tedni (razpon)	4,43 (3,7; 80,1)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja, ORR = celokupni delež odziva, K-M = Kaplan-Meier, ND = ni doseženo, ZNZ = z-namenom-zdravljenja.

Opomba: Datum zamejitve podatkov: 2. september 2022.

Opomba: 2-stranski natančni IZ za ORR je bil izračunan po Clopper-Pearsonovi metodi.

Opomba: Za trajanje odziva in čas do odziva je bila uporabljena populacija odzivnih bolnikov.

Odstotki so izračunani na podlagi števila populacije ZNZ.

#Trajanje odziva (primarno) je opredeljeno kot čas od prvega odziva do poslabšanja najboljšega odziva (npr. CR do PR, ali PR-LR), začetka novega sistemskega zdravljenja ali smrti.

ORR, opredeljen kot delež preiskovancev, ki so kadar koli dosegli popoln odziv (CR) ali delen odziv (PR) brez novega sistemskega zdravljenja cGVHD po merilih projekta NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD iz leta 2014 ter po raziskovalčevi oceni.

Pediatrična populacija

V intervencijskih kliničnih preskušanjih so 200 mg belumosudila enkrat na dan prejeli skupno 3 mladostniki in pri teh bolnikih so opazili odziv na belumosudil. Varnost in učinkovitost belumosudila pri mladostnikih, starih od 12 do 18 let, podpirajo dokazi iz študije KD025-213.

V študiji KD025-213 sta bila dva mladostnika zdravljeni z belumosudilom 200 mg enkrat na dan. Eden od njiju je dosegel delni odziv. Odzivni bolnik je imel čas do odziva (TTR – Time To Response) 53 dni in trajanje odziva (DOR – Duration Of Response) 820 dni.

Na podlagi napovedi s farmakokinetičnim modelom je mogoče pričakovati, da sta učinkovitost in varnost pri mladostnikih in odraslih podobni.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z belumosudilom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje kronične reakcije presadka proti gostitelju (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Mediana T_{max} belumosudila v študijah je bila približno 3 ure. Po enkratnem peroralnem odmerku 200 mg belumosudila je bila povprečna absolutna biološka uporabnost (% koeficient variacije) 64 % (17 %).

Vpliv hrane

Pri zdravih preiskovancih se je po uporabi enkratnega 200 mg odmerka belumosudila z zelo mastnim, zelo kaloričnim obrokom (800 do 1000 kilokalorij s približno 50 % kalorične vrednosti obroka iz maščob) C_{max} belumosudila povečala 2,25-krat v primerjavi z vrednostjo po uporabi na tešče, AUC pa 2-krat v primerjavi z vrednostjo po uporabi na tešče. Mediana T_{max} se je podaljšala za 0,5 ure.

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja je bila povprečna AUC v stanju dinamičnega ravnovesja (% koeficient variacije) pri bolnikih s cGVHD, ki so prejeli 200 mg enkrat na dan s hrano, 18 800 (33 %) h•ng/ml, povprečna C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja pa je bila 2230 (31 %) ng/ml. Pri uporabi enkrat na dan je bila dosežena koncentracija belumosudila v stanju dinamičnega ravnovesja in razmerje kopičenja je bilo 1,2.

Porazdelitev

Na podlagi farmakokinetičnega modeliranja je bila farmakokinetika opisana z modelom dveh razdelkov in s srednjim razpolovnim časom porazdelitve 1,57 ure (78 %). Povprečni navidezni volumen porazdelitve belumosudila (% koeficient variacije, KV) v centralnem razdelku je bil 35,8 l (93 %). V preparatih *in vitro* je bila vezava na človeški serumski albumin 99,9 % in vezava na človeški α 1-kisli glikoprotein 98,6-odstotna.

Biotransformacija

Na podlagi ocene *in vitro* je bil CYP3A4 prevladujoča izooblika CYP, odgovorna za presnovo belumosudila, v manjši meri pa so k njej prispevali CYP2C8, CYP2D6 in UGT1A9.

Izločanje

Rezultati populacijskega farmakokinetičnega modeliranja pri bolnikih s cGVHD so pokazali, da je bil povprečni eliminacijski razpolovni čas belumosudila (% koeficient variacije, KV) 32,9 ure (15 %). Povprečni (% KV) navidezni očistek belumosudila pri bolnikih (% KV) je bil 12,5 l/h (38 %).

Rezultati študije masnega ravnovesja pri človeku kažejo, da je izločanje v blatu glavna pot odstranjevanja (85 % odmerka). Od odmerka, izločenega v blatu, je bilo 30 % matičnega belumosudila. Manj kot 5 % odmerka se je izločilo v urinu.

Linearnost/nelinearnost

Pri zdravih preiskovancih je izpostavljenost belumosudilu (C_{max} in AUC) v razponu odmerkov od 20 do 500 mg enkrat na dan nekoliko večja od sorazmerne odmerku, pri odmerkih nad 500 mg pa manjša od sorazmerne odmerku. Pri osebah s cGVHD je povečanje izpostavljenosti med 200 in 400 mg približno sorazmerno.

Posebne populacije

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala opaznih klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki belumosudila glede na starost (20 do 77 let), raso, spol ali telesno maso (38,6 do 143 kg).

Okvara ledvic

Populacijska farmakokinetična analiza pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni pokazala klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki belumosudila. Huda okvara ledvic ni raziskana.

Okvara jeter

Spremembe v izpostavljenosti belumosudilu po enkratnem 200 mg odmerku pri preiskovancih z različnimi stopnjami okvare jeter na podlagi Child-Pughove ocene in brez jetrne GVHD v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter so prikazane v preglednici 4.

Preglednica 4: Vpliv različnih stopenj okvare jeter na izpostavljenost belumosudilu

Kategorija okvare jeter	Sprememba v izpostavljenosti belumosudilu pri osebah z okvaro jeter v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter			
	Celotna koncentracija (prosti + vezani)		Koncentracija prostega	
	C _{max}	AUC	C _{max}	AUC
Blaga (Child-Pugh A)	1,2-kratno povečanje	1,4-kratno povečanje	14 % zmanjšanje	19 % zmanjšanje
Zmerna (Child-Pugh B)	6 % zmanjšanje	1,5-kratno povečanje	12 % zmanjšanje	1,4-kratno povečanje
Huda (Child-Pugh C)	1,3-kratno povečanje	4,2-kratno povečanje	5,4-kratno povečanje	16-kratno povečanje

Pediatrična populacija

Pri treh mladostnikih, za katere so bili na voljo skromni farmakokinetični podatki, niso opazili znakov farmakokinetičnih razlik.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah ponavljajočih odmerkov so toksičnost belumosudila opazili pri povprečni plazemski koncentraciji, ki je bila nižja ali podobna, kot je pričakovana izpostavljenost pri človeku, v študijah reproduktivne toksičnosti pa so toksičnost opazili pri izpostavljenosti, nižji od pričakovane izpostavljenosti pri človeku.

V študijah *in vitro* in *in vivo* glede varnostne farmakologije ali genotoksičnosti niso ugotovili posebne nevarnosti za človeka.

Toksičnost ponavljajočih odmerkov

V študijah s ponavljajočimi peroralnimi odmerki na podganah in psih so neželeni učinki, opaženi pri eni ali obeh vrstah, vključevali toksične učinke na prebavilih (bruhanje, mehko blato in/ali nenormalna črna vsebina, močnejše slinjenje), jetrih (zvišanje jetrnih encimov, hipertrofija/povečana masa organa in holestaza oziroma vnetje), ledvicah (zvišanje sečninskega dušika v krvi, spremembe tubulov, pigmentacija, znotrajcelične beljakovinske kapljice v epiteliju), hematolimfatičnem sistemu (regenerativna anemija, zmanjšanje limfocitov v vranici in timusu) in reproduktivnem sistemu.

Okvara plodnosti

Pri samcih podgan in psov so bili med toksičnimi učinki manjša masa epididimisov in mod v povezavi z nenormalnostmi semenčic, npr. multifokalno obojestransko degeneracijo spermatozoidov v epididimisih in modih ter večjedrnimi spermatidami v modih ter manjšima gibljivostjo in številom semenčic. V študijah ponavljajočih odmerkov so bile spremembe pri psih reverzibilne, pri podganah pa ne popolnoma.

Pri samicah podgan so opazili manjšo maso maternice, povezano s hipoplazijo maternice/materničnega vratu, in zmanjšan razvoj foliklov v jajčnikih, povezan z neželenim učinkom zmanjšanja telesne mase. Te spremembe so bile reverzibilne.

Reprodukcijska in razvojna toksičnost

Med neželenimi učinki pri samicah podgan (ki so prejemale belumosudil ali pa ga niso prejemale, a so se parile s samci, ki so ga prejemali) so bili večja pred- in poimplantacijska izguba, zmanjšano število viabilnih zarodkov in malformacije ploda, vključno z odsotnostjo anusa in repa, omfalokelo in kupolasto obliko glave.

Pri kuncih so opazili toksične učinke pri samicah-materah ter učinke na razvoj zarodka in ploda (vključno s spontanim splavom, večjo poimplantacijsko izgubo, manjšim odstotkom živih plodov, manjšo telesno maso plodov in skeletne/zunanje malformacije).

Karcinogenost

Pri transgenskih miših niso poročali o karcinogenih učinkih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

Celuloza, mikrokristalna
Hipromeloza
Premreženi natrijev karmelozat
Magnezijev stearat
Silicijev dioksid, koloidni brezvodni

Obloga tablete

Polivinilalkohol (E 1203)
Titanov dioksid (E 171)
Makrogol (E 1521)
Smukec (E 553b)
Rumeni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Posebna navodila za shranjevanje niso potrebna.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko za otroke varno zaporko in sušilnim sredstvom s silicijevim dioksidom.

Velikost pakiranja: 28 ali 30 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 201/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
<p>Za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila Rezurock pri odraslih in pediatričnih bolnikih (starih 12 let ali več s telesno maso najmanj 40 kg), z cGVHD, kadar druga zdravila, odobrena za uporabo pri cGVHD, zagotavljajo omejene klinične koristi ali niso primerna, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate študije EFC22965, randomizirane, odprte, multicentrične študije 3. faze belumosudila v primerjavi z najboljšo razpoložljivo terapijo v skladu z dogovorjenim protokolom..</p>	<p>4. četrletje 2029</p>

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

REZUROCK 200 mg filmsko obložene tablete
belumosudil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje belumosudil mesilat, ki ustreza 200 mg belumosudila.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rezurock 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

REZUROCK 200 mg filmsko obložene tablete
belumosudil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje belumosudil mesilat, ki ustreza 200 mg belumosudila.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2015/001 28 tablet

EU/1/26/2015/002 30 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Rezurock 200 mg filmsko obložene tablete belumosudil

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rezurock in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rezurock
3. Kako jemati zdravilo Rezurock
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rezurock
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rezurock in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rezurock vsebuje učinkovino belumosudil, ki spada v skupino zdravil, imenovanih zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (imunosupresivi).

Zdravilo Rezurock se uporablja za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov (starih 12 let ali več s telesno težo najmanj 40 kg) s kronično reakcijo presadka proti gostitelju (GVHD), kadar druge možnosti zdravljenja zagotavljajo omejene klinične koristi, niso primerne ali so bile izčrpane.

Kronična GVHD se lahko pojavi tedne do mesece po presaditvi kostnega mozga ali matičnih (krvotvornih) celic. Presajene celice darovalca (presadek) napadejo telo (gostitelja), kar povzroči vnetje in prizadene številne organe, na primer kožo, jetra ali prebavila.

Učinkovina v zdravilu Rezurock, belumosudil, deluje tako, da blokira encim (beljakovino), imenovan ROCK2, ki sodeluje pri delovanju imunskega sistema (naravne obrambe telesa). S tem zmanjša vnetje in nadaljnje poškodbe organov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rezurock

Ne jemljite zdravila Rezurock

- če ste alergični na belumosudil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste noseči ali dojite,
- če imate hude težave z jetri brez jetrne GVHD.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Rezurock.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rezurock se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste noseči ali načrtujete zanositev, kajti zdravilo Rezurock lahko škoduje nerojenemu otroku (glejte poglavje "Nosečnost, dojenje, plodnost in kontracepcija").
- če dojite ali načrtujete dojenje, kajti zdravilo Rezurock bi lahko pri dojenem otroku povzročilo resne neželene učinke (glejte poglavje "Nosečnost, dojenje, plodnost in kontracepcija").
- če imate težave z jetri. Pred zdravljenjem z zdravilom Rezurock in med njim morate opravljati preiskave krvi, vključno s preiskavami, ki preverjajo, kako dobro delujejo vaša jetra.
- če jemljete kakšna druga zdravila (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo Rezurock").

Otroci

Zdravila Rezurock ne smete dati otrokom, mlajšim od 12 let ali s telesno maso manj kot 40 kg, saj v tej starostni skupini ni raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Rezurock

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Rezurock lahko vpliva na delovanje drugih zdravil in druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Rezurock.

Še zlasti morate zdravniku povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil, kajti morda vam bo moral spremeniti odmerek teh zdravil ali odmerek zdravila Rezurock.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Rezurock z zmanjšanjem količine zdravila Rezurock v krvi:

- Rifampin (uporablja se za zdravljenje tuberkuloze).
- Zaviralci protonske črpalke, kot sta omeprazol ali rabeprazol (uporabljajo se za zmanjšanje nastajanja kisline v želodcu).
- Druge učinkovine za zmanjševanje želodčne kisline (uporabljajo se za zmanjšanje nastajanja kisline v želodcu).

Zdravilo Rezurock lahko poveča tveganje za neželene učinke naslednjih zdravil s povečanjem količine teh zdravil v krvi:

- Statinov, kot je rosuvastatin (uporabljajo se za zniževanje holesterola).
- Dabigatran (uporablja se za preprečevanje krvnih strdkov v telesu).
- Raltegravirja (uporablja se za zdravljenje HIV).
- Sirolimusa ali takrolimusa (uporabljata se za preprečevanje reakcije presadka proti gostitelju).

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Rezurock.

Medtem ko jemljete zdravilo Rezurock, nikoli ne začnite jemati nobenega novega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. To velja za zdravila na recept, zdravila brez recepta (zdravila v prosti prodaji) ter zeliščna ali alternativna zdravila.

Vodite seznam vseh zdravil, ki jih jemljete, in ga pokažite zdravniku in farmacevtu, kadar dobite kakšno novo zdravilo.

Zdravilo Rezurock skupaj s hrano

Zdravilo Rezurock je treba jemati s hrano. Glejte poglavje 3.

Nosečnost, dojenje, plodnost in kontracepcija

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Med nosečnostjo ne jemljite zdravila Rezurock, ker lahko škoduje nerojenemu otroku. Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja preveril, ali ste noseči. Če med jemanjem zdravila Rezurock zanosite, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Kontracepcija

Če ste ženska v rodni dobi, bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rezurock preveril, ali ste noseči. Zdravilo Rezurock namreč lahko škoduje nerojenemu otroku. Med celotnim zdravljenjem z zdravilom Rezurock in vsaj še en teden po njegovem zadnjem odmerku morate uporabljati zanesljivo in visoko učinkovito metodo kontracepcije.

Če ste moški in imate partnerko, ki bi lahko zanosila, naj se partnerka izogne nosečnosti, medtem ko jemljete zdravilo Rezurock. Med zdravljenjem z zdravilom Rezurock in vsaj še en teden po njegovem zadnjem odmerku morate uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Z zdravnikom se posvetujte, katere metode kontracepcije so primerne za vas med zdravljenjem z zdravilom Rezurock.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Rezurock in vsaj še en teden po njegovem zadnjem odmerku ne dojite. Zdravilo Rezurock lahko škoduje dojenemu otroku.

Plodnost

Študije na živalih kažejo, da lahko zdravilo Rezurock povzroči začasno neplodnost.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če po jemanju zdravila Rezurock občutite utrujenost ali omtico, ne upravljajte vozil in strojev.

Zdravilo Rezurock vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Rezurock

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike (stare 12 let ali več in ki tehtajo najmanj 40 kg) je ena tableta (z 200 mg belumosudila) enkrat na dan, peroralno (skozi usta) in vsak dan ob istem času.

Tableto zaužijte celo s kozarcem vode in z obrokom.

Zdravnik vam lahko poveča odmerek zdravila Rezurock, če hkrati jemljete tudi nekatera zdravila, ki lahko vplivajo na delovanje belumosudila.

Zdravnik vam lahko naroči, da začasno ali trajno prenehate jemati zdravilo Rezurock, odvisno od tega, kako dobro prenašate zdravljenje.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje nadaljujte, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehajte.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rezurock, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč zdravila Rezurock, se posvetujte z zdravnikom ali takoj pojdite v najbližjo bolnišnico. S seboj vzemite pakiranje tega zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rezurock

Če ste izpustili odmerek zdravila Rezurock, ga morate vzeti, takoj ko se spomnite in še isti dan le:

- če jemljete zdravilo Rezurock enkrat na dan in je minilo manj kot 12 ur, odkar bi morali vzeti odmerek.
- če jemljete zdravilo Rezurock dvakrat na dan in je minilo manj kot 6 ur, odkar bi morali vzeti odmerek.

Po zaužitju izpuščenega odmerka naslednji odmerek zdravila Rezurock vzemite ob običajnem času.

Če ste izpustili odmerek zdravila Rezurock, ga ne smete vzeti:

- če zdravilo Rezurock jemljete enkrat na dan in je minilo že več kot 12 ur, odkar bi morali vzeti odmerek.
- če zdravilo Rezurock jemljete dvakrat na dan in je minilo že več kot 6 ur, odkar bi morali vzeti odmerek.

V teh primerih izpustite izpuščeni odmerek in naslednji odmerek zdravila Rezurock vzemite ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če po jemanju zdravila Rezurock bruha

Če po uporabi zdravila Rezurock bruha, ne vzemite še enega odmerka zdravila Rezurock. Naslednji odmerek zdravila Rezurock vzemite ob običajnem času.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

Resni neželeni učinki

Takoj obvestite zdravnika, če se vam pojavi kateri od naslednjih pogostih resnih neželenih učinkov (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- Kašelj, bolečina v prsnem košu, kratka sapa, zvišana telesna temperatura. To so lahko simptomi pljučnice.
- Občutek, da ne morete dobro dihati ali razmišljati. To so lahko simptomi hipoksije (nizke ravni kisika).
- Vnetje globokega kožnega tkiva. To so lahko simptomi celulitisa.
- Bolečina v trebuhu, driska, zvišana telesna temperatura. To so lahko simptomi okužbe debelega črevesa.
- Vnetje, ki prizadene veke in kožo okoli njih. To so lahko simptomi periorbitalnega celulitisa.
- Zvišana telesna temperatura, mrzlica in nizek krvni tlak. To so lahko simptomi stafilokokne bakteriemije (okužbe v krvnem obtoku).
- Prehlad, okužba nosu ali žrela (zgornjih dihal).
- Občutek kratke sape in bolečina v prsnem košu. To so lahko simptomi pljučne embolije (strdka v eni od pljučnih žil).
- Driska
- Slabost (navzea)
- Rane na jeziku, ki se ne celijo, so lahko znak prisotnosti nenormalnih celic (ki lahko postanejo rakave). To so lahko simptomi displazije jezika.
- Bruhanje

- Občutek hude šibkosti, bruhanje, zvišana telesna temperatura, mrzlica, zmedenost, hiter srčni utrip. To so lahko simptomi težav v dveh ali več organskih sistemih, ki ne morejo zadovoljiti potreb vašega telesa (sindrom večorganske odpovedi).

Drugi neželeni učinki

Med drugimi možnimi neželenimi učinki so spodaj naštet. Če ti neželeni učinki postanejo resni, obvestite zdravnika.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- izjemna utrujenost

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- majhno število rdečih krvnih celic (anemija)
- premalo dejavna žleza ščitnica (hipotiroidizem)
- zmanjšan apetit
- visok krvni sladkor (hiperglikemija)
- nizka koncentracija fosfata v krvi (hipofosfatemija)
- visoka koncentracija maščob v krvi (hiperlipidemija)
- okvara živcev v rokah in nogah (periferna nevropatija)
- omotica
- občutki, kot so omrtvičenost, mravljinčenje, zbadanje (parestezija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- nenaden pojav kratke sape ali težkega dihanja (dispneja)
- kašelj
- zaprtje
- bolečina v trebuhu
- oteklost trebuha
- nelagodje v trebuhu
- bolečina v hrbtu
- mišični krči
- bolečina v sklepih (artralgija)
- otekanje, zlasti gležnjevi in stopal (periferni edem)
- zvišana telesna temperatura
- nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter
- izguba telesne mase
- zvišanje koncentracije kreatin-fosfokinaze, encima (beljakovine), ki se sprošča v kri v primeru poškodbe mišic
- znižanje števila trombocitov v krvi, krvnih ploščic, ki pomagajo pri strjevanju krvi
- zvišana koncentracija kreatinina, znak poslabšanja težav z ledvicami
- zmanjšanje števila limfocitov v krvi, vrste belih krvnih celic
- zmanjšanje števila belih krvnih celic
- bolečina v trebuhu, driska, zvišana telesna temperatura. To so lahko simptomi gastroenteritisa.
- vnetje nosu in žrela
- okužba sinusov
- glavobol (migrena)
- nizek krvni tlak
- srbenje
- izpuščaji
- vnetje kože z velikimi mehurji (bulozni dermatitis)
- splošno slabo počutje
- lokalno otekanje
- porumenelost kože in oči (zvišanje konjugiranega bilirubina)
- zvišanje ravnih prokalcitonina, beljakovine v krvi, ki je označevalec okužbe

Če se vam pojavijo določeni neželeni učinki, vam lahko zdravnik spremeni odmerek zdravila Rezurock ali pa začasno ali trajno preneha vaše zdravljenje z njim.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rezurock

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rezurock

Učinkovina je belumosudil (kot mesilat). Ena tableta vsebuje 200 mg belumosudila.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, hipromeloza, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, koloidni brezvodni silicijev dioksid.

Obloga tablete: polivinilalkohol (E 1203), titanov dioksid (E 171), makrogol (E 1521), smukec (E 553b), rumeni železov oksid (E 172).

Izgled zdravila Rezurock in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete zdravila Rezurock so blede rumene do rumene barve, ovalne oblike ter imajo na eni strani oznako "KDM" in na drugi strani oznako "200".

Zdravilo Rezurock je na voljo v platenki z za otroke varno zaporko. Velikost pakiranja je 28 ali 30 filmsko obloženih tablet. Platenka vsebuje zavojček s sušilnim sredstvom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Vistor 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

Priloga IV

Sklepne ugotovitve o pridobitvi pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pogojnem dovoljenju za promet z zdravilom**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.