

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

REZUROCK 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller belumosudilmesylat motsvarande 200 mg belumosudil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Blekgul till gul, oval tablett märkt med "KDM" på ena sidan och "200" på den andra sidan, med måtten 7,4 x 14,8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

REZUROCK är avsett för behandling av vuxna och pediatrika patienter (12 år och äldre med en kroppsvikt på minst 40 kg) med kronisk graft-versus-host-sjukdom (cGVHD) när andra behandlingsalternativ ger begränsad klinisk nytta, inte är lämpliga eller har uttömts.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska påbörjas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av cGVHD.

Dosering

Rekommenderad dos är 200 mg som ges peroralt en gång dagligen i samband med måltid.

Behandling rekommenderas fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Fullständig blodstatus och leverfunktionsprover ska göras innan behandlingen påbörjas (se avsnitt 4.4). Initiering av belumosudil hos patienter med ett trombocytantal på $< 50 \times 10^9/l$ eller absolut neutrofilantal på $< 1,5 \times 10^9/l$ bör baseras på noggrann övervakning av laboratorievärden och klinisk bedömning.

Dosmodifieringar på grund av biverkningar

Leverfunktionsprover ska utföras minst en gång i månaden under hela behandlingen (se avsnitt 4.4).

Rekommenderade dosmodifieringar vid biverkningar anges i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderade dosmodifieringar vid biverkningar

Biverkning	Svårighetsgrad*	Dosmodifiering
Levertoxicitet	ALAT eller ASAT av grad 3 (> 5 till 20 × ULN) eller bilirubin av grad 2 (> 1,5 till 3 × ULN)	Gör uppehåll i behandlingen tills återhämtning till ≤ grad 1, återuppta sedan rekommenderad dos av belumosudil och övervaka laboratorieprov för toxicitet.
	ALAT eller ASAT av grad 4 (> 20 × ULN) eller bilirubin av grad ≥ 3 (> 3 × ULN)	Sätt ut behandlingen permanent.
Andra biverkningar (se avsnitt 4.8)	Grad 3	Gör uppehåll i behandlingen tills återgång till ≤ grad 1, återuppta sedan rekommenderad dos av belumosudil och övervaka för toxicitet.
	Grad 4	Sätt ut behandlingen permanent.

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; ULN = övre normalgräns (upper limit of normal)

*Grad 1 är lätt, grad 2 är måttlig, grad 3 är allvarlig, grad 4 är livshotande. Toxicitetsgraderna är i enlighet med National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03)

Dosmodifieringar på grund av läkemedelsinteraktioner

Starka CYP3A4-inducerare och protonpumpshämmare minskar exponeringen av belumosudil (se avsnitt 4.5).

Starka CYP3A-inducerare

Vid samtidig administrering med starka CYP3A-inducerare är den rekommenderade dosen 200 mg två gånger dagligen tillsammans med måltid.

Protonpumpshämmare

Vid samtidig administrering med protonpumpshämmare är den rekommenderade dosen 200 mg två gånger dagligen tillsammans med måltid.

Fördröjd eller missad dos

I händelse av en fördröjd eller missad dos:

En dos ska tas så snart som möjligt samma dag om

- en 200 mg dos har missats för högst 12 timmar sedan vid dosering en gång dagligen ELLER
- en 200 mg dos har missats för högst 6 timmar sedan vid dosering två gånger dagligen (se avsnitt 4.5).

Nästa dos ska tas enligt det vanliga schemat.

En dos ska inte tas om

- en dos har missats för mer än 12 timmar sedan vid dosering en gång dagligen ELLER
- en dos har missats för mer än 6 timmar sedan vid dosering två gånger dagligen (se avsnitt 4.5).

Nästa dos ska tas enligt det vanliga schemat.

Om en patient kräks efter intag av en dos ska nästa dos tas vid den vanliga tidpunkten.

Om en dos har missats ska patienten instrueras att inte ta extra doser för att kompensera för den missade dosen.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) utan lever-GVHD är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Användning hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) utan lever-GVHD rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

Ingen dosjustering rekommenderas vid administrering av belumosudil till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min).

Inga data finns tillgängliga för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller för patienter med terminal njursjukdom som kräver dialys (se avsnitt 5.2). Patienter ska övervakas noggrant med avseende på säkerhet och effekt under behandling med belumosudil.

Äldre patienter (≥ 65 år)

Ingen ytterligare dosjustering rekommenderas för äldre patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för REZUROCK för pediatrika patienter yngre än 12 år och med en kroppsvikt på mindre än 40 kg har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

Filmdragerade tabletter ska sväljas hela med vatten vid ungefär samma tidpunkt varje dag, i samband med måltid (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) utan lever-GVHD (se avsnitt 5.2).

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste kontrollera sin graviditetsstatus innan de påbörjar behandling med belumosudil och de måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med belumosudil och i minst en vecka efter den sista dosen av belumosudil.

Om graviditet inträffar under behandling med belumosudil måste en individuell nytta-riskbedömning göras, inklusive noggrann rådgivning om eventuella risker för fostret (se avsnitt 4.6). Patienten måste informeras om den eventuella risken för fostret.

Manliga patienter med fertila kvinnliga partners

Manliga patienter som tar belumosudil och har fertila kvinnliga partners måste informeras om att deras kvinnliga partners ska undvika att bli gravida och om de eventuella riskerna för ett foster.

Manliga patienter med fertila kvinnliga partners måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med belumosudil och i en vecka efter den sista dosen av belumosudil (se avsnitt 4.6).

Amning

Amning ska avbrytas under behandlingen och i minst en vecka efter den sista dosen av belumosudil (se avsnitt 4.6).

Fertilitet

Baserat på de effekter på testiklarna och spermerna som observerats i djurstudier på råttor och hundar kan belumosudil försämra fertiliteten hos handjur (se avsnitt 4.6).

Levertoxicitet

Förhöjda leverfunktionsvärden observerades i kliniska studier med belumosudil och förekom i allmänhet tidigt under behandlingen, incidensen minskade därefter (se avsnitt 4.8). Leverfunktionsprover måste utföras före behandlingsstart och övervakas minst en gång i månaden under behandlingen, och dosen måste justeras vid toxiciteter av grad ≥ 2 (se avsnitt 4.2).

CYP3A4- och P-gp-substrat

Belumosudil är en hämmare av både CYP3A4 och P-gp. Samtidig administrering av belumosudil och läkemedel som är substrat för både CYP3A4 och P-gp (t.ex. takrolimus, sirolimus) kan leda till en ökning av deras koncentrationer (se avsnitt 4.5). Därav kan dosjusteringar krävas i enlighet med respektive produktinformation. Noggrann terapeutisk läkemedelsövervakning rekommenderas tills steady state uppnås.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av CYP3A-inducerare på belumosudil

Samtidig administrering av flera doser av rifampicin (en stark CYP3A4-inducerare) minskade C_{max} för belumosudil med 59 % och AUC för belumosudil med 72 %. Samtidig administrering av starka CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, rifampin [rifampicin], johannesört [*Hypericum perforatum*]) och belumosudil kan minska belumosudilexponeringen, vilket kan minska effekten. Samtidig administrering av starka CYP3A4-inducerare rekommenderas inte, men om samtidig administrering är nödvändig ska dosen av belumosudil ökas till 200 mg två gånger dagligen. Det rekommenderas att dosen av belumosudil 200 mg en gång dagligen återupptas inom 1 dag efter den sista administreringen av den starka CYP3A-induceraren.

Samtidig administrering av måttliga CYP3A4-inducerare, t.ex. efavirenz, förväntas ha en mindre effekt på belumosudil jämfört med starka CYP3A4-inducerare. Samtidig administrering av måttliga CYP3A4-inducerare och belumosudil kan minska belumosudilexponeringen. Ingen dosjustering rekommenderas.

Effekt av protonpumpshämmare på belumosudil

Samtidig administrering av flera doser av rabeprazol minskade C_{max} för belumosudil med 87 % och AUC för belumosudil med 80 %. Samtidig administrering av flera doser av omeprazol minskade C_{max} för belumosudil med 68 % och AUC för belumosudil med 47 %. Samtidig administrering av

protonpumpshämmare och belumosudil kan minska belumosudilexponeringen, vilket kan minska effekten. Därför ska dosen av belumosudil ökas till 200 mg två gånger dagligen.

Effekt av andra magsyrareducerande medel på belumosudil

Samtidig administrering av belumosudil och andra magsyrareducerande medel än protonpumpshämmare (t.ex. H₂-antagonister och antacida) kan minska belumosudilexponeringen. Ingen dosjustering rekommenderas. Det rekommenderas att belumosudil tas 2 timmar före eller 12 timmar efter det magsyrareducerande medlet.

Effekt av belumosudil på andra läkemedel

Belumosudil är en hämmare av OATP1B1 och BCRP. Samtidig administrering av belumosudil (200 mg en gång dagligen) ökade AUC och C_{max} för rosuvastatin (substrat för OATP1B1 och BCRP) 4,4- respektive 3,6-faldigt. Samtidig administrering av belumosudil och substrat för OATP1B1 och BCRP, för vilka koncentrationsförändringar kan leda till allvarliga toxiciteter, rekommenderas inte. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska dosen/doserna av OATP1B1- och BCRP-substrat minskas i enlighet med respektive produktinformation.

Belumosudil är en hämmare av P-gp. Samtidig administrering av belumosudil (200 mg en gång dagligen) ökade AUC och C_{max} för dabigatran (substrat för P-gp) 2,1- respektive 2,4-faldigt. Samtidig administrering av belumosudil och substrat för P-gp, för vilka små koncentrationsförändringar kan leda till allvarliga toxiciteter, rekommenderas inte. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska dosen/doserna av P-gp-substrat minskas i enlighet med respektive produktinformation.

Belumosudil är en hämmare av UGT1A1. Samtidig administrering av belumosudil (200 mg en gång dagligen) och raltegravir (substrat för UGT1A1) minskade exponeringen för raltegravirglukuronid med 40 %. Samtidig administrering av belumosudil och känsliga substrat för UGT1A1, för vilka små koncentrationsförändringar kan leda till allvarliga toxiciteter, rekommenderas inte. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska dosen/doserna av UGT1A1-substrat minskas i enlighet med respektive produktinformation.

CYP1A2-, CYP2C19- och CYP3A4-substrat

In vitro-resultat har visat att belumosudil är en reversibel och tidsberoende hämmare av CYP1A2 och CYP3A4/5 och en tidsberoende hämmare av CYP2C19.

Klinisk hämning av dessa CYP-enzymerna i närvaro av belumosudil kan inte uteslutas vid den rekommenderade dosen på 200 mg en gång dagligen. Samtidig administrering av belumosudil och substrat känsliga för dessa enzymer, för vilka små koncentrationsförändringar kan leda till allvarliga toxiciteter, rekommenderas inte. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska dosen/doserna av dessa substrat minskas i enlighet med respektive produktinformation.

Takrolimus och sirolimus

Belumosudil är en hämmare av både CYP3A4 och P-gp. Samtidig administrering av belumosudil och läkemedel som är substrat för både CYP3A4 och P-gp (t.ex. takrolimus, sirolimus) kan leda till en betydande ökning av deras koncentrationer. Noggrann terapeutisk läkemedelsövervakning rekommenderas tills steady state uppnås (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med belumosudil och i minst en vecka efter den sista dosen av belumosudil (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Manliga patienter med fertila kvinnliga partner måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med belumosudil och i en vecka efter den sista dosen av belumosudil (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Det finns inga data från användningen av belumosudil hos gravida kvinnor.

Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). REZUROCK är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). REZUROCK rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder en mycket effektiv preventivmetod.

Amning

Det är okänt om belumosudil/metaboliter från belumosudil utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) under behandling med REZUROCK och i minst en vecka efter den sista dosen (se avsnitt 4.4).

Fertilitet

Inga humandata finns tillgängliga för att fastställa potentiella effekter av belumosudil på kvinnlig och manlig fertilitet.

Studier på råttor avseende toxicitet med upprepad dosering av belumosudil visade negativa allmäntoxiska effekter som yttrar sig i låg kroppsvikt som kan leda till försämrad fertilitet hos hondjur (se avsnitt 5.3).

Baserat på de effekter på testiklarna och spermerna som observerats i djurstudier kan belumosudil försämra fertiliteten hos handjur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

REZUROCK har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det kan orsaka trötthet eller yrsel (se avsnitt 4.8). Om patienter har relaterade symptom rekommenderas inte bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var trötthet (20,2 %), diarré (12,8 %), illamående (11,7 %), huvudvärk (10,6 %), kräkningar (8,5 %) samt förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) (7,4 %), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (5,3 %) och förhöjt gammaglutamyltransferas (GGT) (4,3 %).

Den vanligaste biverkningen av grad 3 eller 4 var pneumoni, hypoxi och diarré (2,1 % vardera).

Allvarliga biverkningar var pneumoni (2,1 %) samt cellulit, tjocktarmsinfektion, periorbital cellulit, stafylokockbakteriemi, övre luftvägsinfektion, hypoxi, lungemboli, diarré, illamående, tungdysplasi, kräkningar och multiorgansvikt (1,1 % vardera).

Den vanligaste biverkningen som ledde till att behandlingen sattes ut var illamående (2,1 %).

Biverkningar som ledde till dosavbrott förekom hos 14,9 % av patienterna och var illamående (2,1 %) samt gastroenterit, tjocktarmsinfektion, periorbital cellulit, pneumoni, förhöjt ALAT, förhöjt

kreatinfosfokinas i blodet, förhöjt GGT, förhöjt prokalcitonin, diarré, kräkningar, trötthet, lungemboli, neutropeni, artralgi, perifer neuropati och bullös dermatit (1,1 % vardera).

Långtidssäkerhetsdata efter 12 månader visade att 13,8 % av patienterna i gruppen som fick 200 mg en gång dagligen hade minst en behandlingsrelaterad biverkning. De vanligast observerade behandlingsrelaterade biverkningarna var diarré (4,3 %), övre luftvägsinfektioner (2,1 %), illamående (2,1 %) och viktninskning (2,1 %).

Tabell över biverkningar

Tabell 2 visar frekvenskategorin för biverkningar som rapporterats i alla oblidade kliniska prövningar med belumosudil 200 mg en gång dagligen hos 94 patienter. Medianvaraktighet av behandling var 9,18 månader (intervall: 0,46 till 83,75 månader).

Frekvenserna definieras enligt följande konventioner: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje organsystemklass presenteras biverkningarna i fallande ordning efter allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar

Biverkningar	Frekvenskategori för alla allvarlighetsgrader	Alla grader (%)	Grad 3–4 (%)
Infektioner och infestationer			
Övre luftvägsinfektion	Vanliga	4 (4,3)	0
Pneumoni	Vanliga	2 (2,1)	2 (2,1)
Cellulit	Vanliga	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastroenterit	Vanliga	1 (1,1)	0
Tjocktarmsinfektion	Vanliga	1 (1,1)	0
Nasofaryngit	Vanliga	1 (1,1)	0
Periorbital cellulit	Vanliga	1 (1,1)	0
Sinuit	Vanliga	1 (1,1)	1 (1,1)
Stafylokockbakteriemi	Vanliga	1 (1,1)	0
Blodet och lymfsystemet			
Anemi	Vanliga	3 (3,2)	0
Neutropeni	Vanliga	1 (1,1)	1 (1,1)
Endokrina systemet			
Hypotyreos	Vanliga	2 (2,1)	0
Metabolism och nutrition			
Minskad aptit	Vanliga	6 (6,4)	1 (1,1)
Hyperglykemi	Vanliga	4 (4,3)	0
Hypofosfatemi	Vanliga	2 (2,1)	0
Hyperlipidemi	Vanliga	2 (2,1)	0
Centrala och perifera nervsystemet			
Huvudvärk	Mycket vanliga	10 (10,6)	0
Perifer neuropati	Vanliga	4 (4,3)	0
Yrsel	Vanliga	2 (2,1)	0
Parestesi	Vanliga	2 (2,1)	0
Migrän	Vanliga	1 (1,1)	0

Blodkärl			
Hypertoni	Vanliga	2 (2,1)	1 (1,1)
Hypotoni	Vanliga	1 (1,1)	1 (1,1)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Dyspné	Vanliga	6 (6,4)	1 (1,1)
Hosta	Vanliga	2 (2,1)	0
Hypoxi	Vanliga	2 (2,1)	2 (2,1)
Lungembolism	Vanliga	2 (2,1)	1 (1,1)
Magtarmkanalen			
Illamående	Mycket vanliga	11 (11,7)	1 (1,1)
Diarré	Mycket vanliga	12 (12,8)	2 (2,1)
Kräkningar	Vanliga	8 (8,5)	1 (1,1)
Förstoppning	Vanliga	5 (5,3)	1 (1,1)
Buksmärt	Vanliga	2 (2,1)	0
Bukspänning	Vanliga	2 (2,1)	0
Obehagskänsla i buken	Vanliga	2 (2,1)	0
Tungdysplasi	Vanliga	1 (1,1)	0
Hud och subkutan vävnad			
Pruritus	Vanliga	1 (1,1)	0
Utslag	Vanliga	1 (1,1)	0
Bullös dermatit	Vanliga	1 (1,1)	0
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Ryggsmärta	Vanliga	3 (3,2)	0
Muskelspasmer	Vanliga	2 (2,1)	0
Artralgi	Vanliga	2 (2,1)	0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Trötthet	Mycket vanliga	19 (20,2)	1 (1,1)
Perifert ödem	Vanliga	3 (3,2)	0
Pyrexia	Vanliga	2 (2,1)	0
Sjukdomskänsla	Vanliga	1 (1,1)	0
Lokaliserat ödem	Vanliga	1 (1,1)	0
Multiorgansvikt	Vanliga	1 (1,1)	1 (1,1)
Svullnad	Vanliga	1 (1,1)	0
Undersökningar och provtagningar			
Förhöjt aspartataminotransferas	Vanliga	7 (7,4)	1 (1,1)
Förhöjt alaninaminotransferas	Vanliga	5 (5,3)	1 (1,1)
Förhöjt gammaglutamyltransferas	Vanliga	4 (4,3)	1 (1,1)
Viktminskning	Vanliga	3 (3,2)	0
Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet	Vanliga	3 (3,2)	0
Ökat kreatinfosfokinase i blodet	Vanliga	3 (3,2)	1 (1,1)
Minskat antal trombocyter	Vanliga	2 (2,1)	0
Ökat kreatinin i blodet	Vanliga	2 (2,1)	0
Minskat antal lymfocyter	Vanliga	2 (2,1)	0
Minskat antal vita blodkroppar	Vanliga	2 (2,1)	1 (1,1)
Förhöjt konjugerat bilirubin	Vanliga	1 (1,1)	0
Förhöjt prokalcitonin	Vanliga	1 (1,1)	0

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förhöjning av leverenzym

ASAT, ALAT och GGT ökade inom den första månaden av belumosudilbehandlingen med minskad incidens därefter. För rekommenderade dosmodifieringar vid förhöjda leverenzym, se avsnitt 4.2. För rekommenderad kontroll av leverenzym, se avsnitt 4.4.

Hematologiska reaktioner

Anemi (alla svårighetsgrader) förekom hos 12,5 % av patienterna och anemi av grad ≥ 3 förekom hos 4,2 % av patienterna. Det fanns inga konsekventa skillnader i tiden till första uppkomsten av anemi mellan dosgrupperna i den poolade analysen. Den högsta incidensen av anemi förekom mellan 3 och < 6 månader. Det enstaka fallet av svår neutropeni inträffade dag 253, dvs. ungefär 8 månader efter att behandlingen med belumosudil påbörjades. Se modifieringar i händelse av biverkningar, avsnitt 4.2.

Nedsatt njurfunktion

Det fanns inga skillnader i biverkningsfrekvens för patienter med lätt eller måttlig cGVHD vid utvärdering baserat på normal njurfunktion, lätt nedsatt njurfunktion och måttligt nedsatt njurfunktion. Bland patienter med svår cGVHD observerades en högre biverkningsfrekvens hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med lätt nedsatt njurfunktion och normal njurfunktion.

Pediatrisk population

Det finns begränsad erfarenhet från ungdomar. Totalt tre ungdomar (2 i gruppen som fick 200 mg en gång dagligen och 1 i gruppen som fick 200 mg två gånger dagligen) fick belumosudil i studien KD025-213. Efter marknadsintroduktionen och i programmet för licensförskriften produkt (compassionate use) har 112 ungdomar fått behandling med belumosudil och rapporterat säkerhetsinformation. De vanligast rapporterade biverkningarna var illamående (4,6 %) och huvudvärk (2,8 %). Säkerhetsprofilen för belumosudil hos pediatrika patienter (i åldern ≥ 12 år) med cGVHD överensstämde i typ, art och svårighetsgrad med den kända säkerhetsprofilen hos vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot mot överdosering av belumosudil. Engångsdoser på upp till 1 000 mg har administrerats med acceptabel tolerabilitet hos friska frivilliga. I händelse av en överdos måste patienten övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och alla lämpliga understödjande åtgärder måste vidtas omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA48.

Verkningsmekanism

Belumosudil är en selektiv, Rho-associerad, coiled-coil-innehållande proteinkinasa-2 (ROCK2)-hämmare som medierar signalering i immuncellsfunktionen och i fibrotiska vägar.

Farmakodynamisk effekt

Hjärtelektrofysiologi

Vid 2,2 gånger den maximala exponeringen av den godkända rekommenderade dosen förlänger belumosudil inte QT-intervallet i någon kliniskt relevant omfattning.

Klinisk effekt och säkerhet

Studie KD025-213

Studie KD025-213 var en öppen multicenterstudie i fas 2 där belumosudil undersöktes för behandling av patienter med cGVHD. Den vuxna intent-to-treat-populationen (ITT-populationen) inkluderade 156 patienter. Patienter i åldern 12 år eller äldre var lämpliga för studien om de tidigare hade fått 2 till 5 linjer av systemisk behandling och behövde ytterligare behandling. Lämpliga patienter fick en stabil dos av kortikosteroider i två veckor innan de började i studien. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få belumosudil peroralt vid en dos på 200 mg en gång dagligen eller 200 mg två gånger dagligen. Patienterna uteslöts från studien om trombocytantalet var $< 50 \times 10^9/l$, det absoluta neutrofilantalet $< 1,5 \times 10^9/l$, ASAT eller ALAT $> 3 \times ULN$, totalbilirubin $> 1,5 \times ULN$, QTc(F) > 480 ms, eGFR < 30 ml/min/1,73 m² eller FEV1 ≤ 39 %.

Belumosudil lades till i den fortsatta behandlingen med vanliga cGVHD-behandlingar såsom kortikosteroider, kalcineurinhämmare (ciklosporin eller takrolimus), sirolimus, extrakorporeal fotoferes och/eller topikala eller inhalerade behandlingar enligt sjukhusets riktlinjer om dessa användes med en stabil dos/ett stabilt schema vid studiestart. Övergående öknningar av kortikosteroiddosen (upp till 1 mg/kg/dag prednison eller motsvarande) i upp till 6 veckor var tillåtna vid cGVHD-skov. En förhöjd kortikosteroiddos i > 6 veckor eller fler än 2 episoder av cGVHD-skov under de första 6 månaderna av belumosudilbehandling sågs som behandlingssvikt, likaså initiering av en ny systemisk behandling för cGVHD.

Bland de vuxna patienter i armen som fick 200 mg en gång dagligen (N = 78) var medianåldern 53 år (intervall 21 till 77 år), 63 % var män och 85 % var vita. Majoriteten (73 %) av patienterna hade svår cGVHD och 81 % av patienterna var refraktära mot den sista systemiska behandlingen före inkluderingen i studien. De organ som drabbats vid baslinjen var hud (82 %), leder/fascia (77 %), ögon (73 %), lunga (35 %), mun (53 %), esofagus (30 %), övre magtarmkanalen (18 %), nedre magtarmkanalen (9 %) och lever (13 %). Hos 51 % av patienterna drabbades fyra eller flera organ. De vanligaste systemiska samtidiga behandlingarna som patienterna fick i cykel 1 dag 1 i studie KD025-213 var kortikosteroider, kalcineurinhämmare (takrolimus eller ciklosporin), sirolimus, mykofenolatmofetil och extrakorporeal fotoferes. Medianantalet tidigare linjer av systemisk behandling för cGVHD var 3,0. I studien inkluderades även 2 ungdomar, en 12-åring och en 13-åring, i armen som fick 200 mg en gång dagligen.

Det primära effektmåttet var total behandlingssvarsfrekvens (overall response rate, ORR) som definierades som andelen patienter som uppnådde antingen komplett behandlingssvar (complete response, CR [utläkning av alla manifestationer i varje organ eller på varje ställe]) eller partiellt behandlingssvar (partial response, PR [förbättring i minst ett organ eller på minst ett ställe utan progression i något annat organ eller på något annat ställe]) vid utvärdering av behandlingssvar efter baslinjen enligt NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD från 2014. Sekundära effektmått inkluderade varaktighet av behandlingssvar och tid till behandlingssvar. Behandlingssvar, inklusive kompletta behandlingssvar, uppnåddes i alla drabbade organ (hud, ögon, mun, esofagus, övre magtarmkanalen, nedre magtarmkanalen, lever, lungor och leder/fascia). ORR och resultaten av viktiga sekundära effektmått visas i tabell 3.

Tabell 3: Bästa totala behandlingssvarsfrekvens och andra effekter, vuxen ITT-population

Variabel	Belumosudil 200 mg en gång dagligen (N = 78)
Total behandlingssvarsfrekvens (%)	73,1
95 % KI för ORR (%)	61,8, 82,5
Komplett behandlingssvar (%)	5,1
Partiellt behandlingssvar (%)	67,9
ORR vid 6 månader (%)	43,6
95 % KI av ORR vid 6 månader (%)	32,4, 55,3
#K-M, varaktighet av behandlingssvar (primärt), median, veckor (95 % KI)	23,9 (11,43, 50,43)
Tid till behandlingssvar, median, veckor (intervall)	4,43 (3,7, 80,1)

Förkortningar: KI = konfidensintervall; ORR = total behandlingssvarsfrekvens (overall response rate); K-M = Kaplan-Meier; ITT = intent-to-treat

Obs.: Data vid brytpunkten: 2.9.2022

Obs.: 2-sidigt, exakt KI för ORR beräknades med Clopper Pearson-metoden.

Obs.: Patienter som svarat användes för att beräkna varaktighet av behandlingssvar och tid till behandlingssvar. Procentandelarna beräknas baserat på antalet patienter i ITT-populationen.

#Varaktighet av behandlingssvar (primärt) definieras som tiden från första behandlingssvar till försämring från bästa behandlingssvar (t.ex. CR till PR eller PR till förlorat behandlingssvar [lost response, LR]), initiering av ny systemisk behandling eller död.

ORR definierades som andelen patienter som uppnådde ett komplett behandlingssvar (CR) eller ett partiellt behandlingssvar (PR) när som helst utan initiering av en ny systemisk behandling för cGVHD enligt NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD från 2014, och enligt prövarbedömning.

Pediatrik population

Totalt 3 ungdomar behandlades med belumosudil 200 mg en gång dagligen i de kliniska interventionsstudierna och behandlingssvar på belumosudil observerades hos dessa patienter. Säkerhet och effekt för belumosudil för ungdomar i åldern 12 till 18 år stöds av evidens från studien KD025-213.

I studien KD025-213 behandlades två ungdomar med 200 mg belumosudil en gång dagligen. En av dem uppnådde ett partiellt behandlingssvar. Hos patienten som uppnådde behandlingssvar var tiden till behandlingssvar (time to response, TTR) 53 dagar och varaktigheten av behandlingssvar (duration of response, DOR) 820 dagar.

Baserat på prediktioner gjorda med en farmakokinetisk modell förväntas effekten och säkerheten vara liknande hos ungdomar och vuxna patienter.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för belumosudil för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av kronisk graft-versus-host-sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Median- t_{max} för belumosudil i alla studierna var ungefär 3 timmar. Efter en peroral engångsdos av belumosudil 200 mg var den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten (% variationskoefficient) 64 % (17 %).

Effekter av föda

Hos friska försökspersoner ökade administreringen av en engångsdos på 200 mg belumosudil med en fettrik och kaloririk måltid (800 till 1 000 kilokalorier, varav ungefär 50 % från fett) C_{max} och AUC för belumosudil med 2,25 gånger respektive 2 gånger jämfört med administrering efter fastande. Median- t_{max} fördröjdes med 0,5 timme.

Baserat på populationsfarmakokinetiska modeller var medelvärdet för AUC vid steady state (% variationskoefficient) hos patienter med cGVHD som fick 200 mg en gång dagligen tillsammans med föda 18 800 (33 %) h•ng/ml; medelvärdet för C_{max} vid steady state var 2 230 (31 %) ng/ml. Vid administrering en gång dagligen uppnåddes steady state-koncentrationer av belumosudil med en ackumuleringskvot på 1,2.

Distribution

Baserat på populationsfarmakokinetiska modeller beskrevs farmakokinetiken i en tvåkompartimentmodell med en genomsnittlig distributionshalveringstid på 1,57 timmar (78 %). För belumosudil var medelvärdet (% variationskoefficient, CV) för den uppenbara distributionsvolymen av det centrala kompartimentet 35,8 l (93 %). I *in vitro*-preparat var bindningen till humant serumalbumin 99,9 % och bindningen till humant α 1-syraglykoprotein 98,6 %.

Metabolism

Baserat på en bedömning *in vitro* var CYP3A4 den dominerande CYP-isoformen som svarade för metabolismen av belumosudil, även om CYP2C8, CYP2D6 och UGT1A9 bidrog i mindre utsträckning.

Eliminering

Resultat från populationsfarmakokinetiska modeller hos patienter med cGVHD visade att genomsnittlig elimineringshalveringstid för belumosudil (% variationskoefficient, CV) var 32,9 timmar (15 %). Genomsnittlig apparent clearance av belumosudil (% CV) hos patienter var 12,5 l/h (38 %).

Resultaten från massbalansstudie hos människa visade att utsöndring i feces är den huvudsakliga utsöndringsvägen (85 % av dosen). Av dosen som återfanns i feces var 30 % modersubstansen belumosudil. Mindre än 5 % av dosen återfanns i urin.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen för belumosudil (C_{max} och AUC) verkar vara något större än dosproportionell inom dosintervallet 20 till 500 mg en gång dagligen, men mindre än dosproportionell för doser över 500 mg hos friska försökspersoner. Hos försökspersoner med cGVHD är exponeringsökningen mellan 200 och 400 mg ungefär proportionell.

Särskilda populationer

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys observerades inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken hos belumosudil med avseende på patientens ålder (20 till 77 år), etnicitet, kön eller vikt (38,6 till 143 kg).

Nedsatt njurfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys observerades inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken hos belumosudil hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Kraftigt nedsatt njurfunktion har inte studerats.

Nedsatt leverfunktion

I tabell 4 visas förändringar i belumosudilexponeringen efter en engångsdos på 200 mg belumosudil hos försökspersoner med varierande grad av nedsatt leverfunktion baserat på Child-Pugh-poäng utan lever-GVHD jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion.

Tabell 4: Effekt av varierande grader av nedsatt leverfunktion på belumosudilexponeringen

Kategori av nedsatt leverfunktion	Förändringar i belumosudilexponeringen hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion			
	Totala (fria + bundna) koncentrationer		Fria koncentrationer	
	C _{max}	AUC	C _{max}	AUC
Lätt (Child-Pugh klass A)	1,2-faldig ökning	1,4-faldig ökning	14 % minskning	19 % minskning
Måttligt (Child-Pugh klass B)	6 % minskning	1,5-faldig ökning	12 % minskning	1,4-faldig ökning
Kraftigt (Child-Pugh klass C)	1,3-faldig ökning	4,2-faldig ökning	5,4-faldig ökning	16-faldig ökning

Pediatrisk population

Inga tecken på skillnader i farmakokinetiken observerades hos tre ungdomar från vilka det fanns sparsamma farmakokinetiska data tillgängliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier med upprepad dosering observerades toxicitet vid genomsnittliga plasmakoncentrationer av belumosudil som låg under eller var liknande den förväntade exponeringen hos människa och i studier av reproduktionstoxicitet observerades toxicitet som låg under den förväntade exponeringen hos människa.

Inga tecken på särskilda risker för människa avseende säkerhetsfarmakologi eller gentoxicitet identifierades i studier *in vitro* och *in vivo*.

Allmäntoxicitet

I studier med upprepad oral dosering på råttor och hund observerades hos den ena eller båda arterna biverkningar inkluderande toxiciteter i magtarmkanalen (emes, lös avföring och/eller onormalt svart innehåll, ökad salivavsöndring), levern (förhöjda leverenzymmer, hypertrofi/ökad organvikt och kolestas/inflammation), njurarna (förhöjt blodureakväve, tubulära förändringar, pigmentering, intracellulära proteindroppar i epitelet), hemolymfoidsystemet (regenerativ anemi, lymfocytörlust i mjälte och tymus) och reproduktionssystemet.

Försämring av fertiliteten

Hos hanråttor och hanhundar inkluderade toxiciteterna lägre bitestikel- och testikelvikter associerat med avvikande spermafynd såsom multifokal bilateral degeneration av spermatozoer i bitestiklarna och testiklarna, och multinukleära spermatiser i testiklarna, minskad motilitet hos spermerna och

minskat antal spermier; i studierna med upprepad dosering var förändringarna reversibla hos hund, men inte helt reversibla hos råtta.

Hos honråttor observerades lägre livmodervikter som korrelerade med livmoderhypoplasi/livmoderhalshypoplasi och minskad follikelutveckling i äggstockarna som förknippades med minskad kroppsvikt. Dessa förändringar var reversibla.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Oönskade effekter hos honråttor (behandlade med belumosudil eller obehandlade men parade med behandlade handjur) inkluderade ökad förlust av embryon före eller efter implantation, minskat antal livskraftiga embryon samt fostermissbildningar inklusive frånvaro av anus och svans samt omfalocele och kupolformat huvud.

Hos kaniner observerades maternell toxicitet och effekter på embryofetal utveckling (inklusive spontana aborter, ökad förlust av embryon efter implantation, minskad andel av levande foster, minskad fostervikt och skelettmissbildningar/externa missbildningar).

Karcinogenicitet

Inga karcinogena effekter har rapporterats hos transgena möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Cellulosa, mikrokristallin
Hyromellos
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Tablettdragering

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande förslutning av polypropen och torkmedel av kiseldioxidgel.

Förpackningsstorlek: 28 eller 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 201/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att bekräfta effekten och säkerheten av Rezurock hos vuxna och pediatrika patienter (12 år och äldre med en kroppsvikt på minst 40 kg) med kronisk graft-versus-host-sjukdom (cGVHD), när andra läkemedel som är godkända för användning vid cGVHD ger begränsad klinisk nytta eller inte är lämpliga, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in de slutliga resultaten av studie EFC22965. Studie EFC22965 är en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas III där belumosudil jämförs med bästa tillgängliga behandling enligt ett överenskommet studieprotokoll.	Q4 2029

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

REZUROCK 200 mg filmdragerade tabletter
belumosudil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller belumosudilmesylat motsvarande 200 mg belumosudil.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rezurock 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

REZUROCK 200 mg filmdragerade tabletter
belumosudil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller belumosudilmesylat motsvarande 200 mg belumosudil.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi Winthrop Industrie

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2015/001 28 tabletter

EU/1/26/2015/002 30 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Rezurock 200 mg filmdragerade tabletter belumosudil

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rezurock är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rezurock
3. Hur du tar Rezurock
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rezurock ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rezurock är och vad det används för

Rezurock innehåller den aktiva substansen belumosudil som tillhör en grupp läkemedel som kallas immunsuppressiva medel.

Rezurock används för behandling av vuxna patienter och ungdomar (12 år och äldre med en kroppsvikt på minst 40 kg) med kronisk graft-versus-host-sjukdom (graft-versus-host disease, GVHD) när andra behandlingsalternativ ger begränsad klinisk nytta, inte är lämpliga eller inga ytterligare behandlingsalternativ återstår.

Kronisk GVHD kan uppkomma veckor till månader efter att du har genomgått en benmärgs- eller stamcellstransplantation (med blodbildande celler). De celler som transplanterats från donatorn angriper då kroppen och orsakar inflammation samt skador på många organ, såsom huden, levern eller matsmältningssystemet.

Den aktiva substansen belumosudil i Rezurock verkar genom att blockera enzymet ROCK2 (ett protein) som har att göra med hur ditt immunsystem (kroppens naturliga försvar) fungerar. Detta minskar inflammation och ytterligare skador på organen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rezurock

Ta inte Rezurock

- om du är allergisk mot belumosudil eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är gravid eller ammar
- om du har allvarliga leverproblem, utan påverkan på levern som är orsakad av GVHD.

Om du är osäker på om ovanstående villkor gäller dig, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rezurock.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rezurock om du

- är gravid eller planerar att bli gravid, eftersom Rezurock kan skada ditt ofödda barn (se avsnitt "Graviditet, amning, fertilitet och preventivmedel")
- ammar eller planerar att amma, eftersom Rezurock eventuellt kan orsaka allvarliga biverkningar hos ett barn som ammas (se avsnitt "Graviditet, amning, fertilitet och preventivmedel")
- har leverbesvär. Du måste lämna blodprov före och under behandlingen med Rezurock, inklusive prov för att kontrollera hur väl din lever fungerar.
- tar andra läkemedel (se avsnitt "Andra läkemedel och Rezurock").

Barn

Ge inte Rezurock till barn under 12 år eller med en kroppsvikt på mindre än 40 kg, eftersom Rezurock inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Rezurock

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Rezurock kan påverka hur andra läkemedel verkar och andra läkemedel kan påverka hur Rezurock verkar.

Tala särskilt om för läkare om du tar något av följande läkemedel, eftersom läkaren kan behöva ändra dosen av dessa läkemedel eller dosen av Rezurock.

Följande läkemedel kan minska effekten av Rezurock genom att minska mängden av Rezurock i blodet:

- Rifampicin (används mot tuberkulos).
- Protonpumpshämmare som omeprazol eller rabeprazol (används för att minska syraproduktionen i magen).
- Andra medel för att minska magsyran (används för att minska syraproduktionen i magen).

Rezurock kan öka risken för biverkningar av dessa läkemedel genom att öka mängden av dem i blodet:

- Statiner som rosuvastatin (används för att sänka kolesterolnivån).
- Dabigatran (används för att förhindra att blodproppar bildas i kroppen).
- Raltegravir (mot hiv).
- Sirolimus eller takrolimus (används för att förebygga graft-versus-host-sjukdom).

Om du är osäker på om ovanstående gäller dig, tala med läkare innan du tar Rezurock.

När du tar Rezurock ska du aldrig börja med ett nytt läkemedel utan att först kontrollera det med din läkare. Detta gäller receptbelagda läkemedel, receptfria läkemedel och växtbaserade läkemedel eller alternativa behandlingar.

För en lista över alla läkemedel du tar så att du kan visa den åt läkare och apotekspersonal när du får ett nytt läkemedel.

Rezurock med mat

Rezurock måste tas med mat. Se avsnitt 3.

Graviditet, amning, fertilitet och preventivmedel

Tala omedelbart om för läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller ammar. Om du planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Ta inte Rezurock under graviditet eftersom Rezurock kan skada ditt ofödda barn. Läkaren kommer att kontrollera om du är gravid innan behandlingen påbörjas. Om du blir gravid medan du tar Rezurock, kontakta omedelbart läkare.

Preventivmedel

Om du är en kvinna som kan bli gravid, kommer läkaren att kontrollera om du är gravid innan behandling med Rezurock påbörjas. Detta beror på att Rezurock kan skada ett ofött barn. Du måste använda en tillförlitlig och mycket effektiv preventivmetod (ett preventivmedel) under behandlingen med Rezurock och i minst en vecka efter den sista dosen.

Om du är en man med en partner som kan bli gravid ska din partner undvika graviditet medan du tar Rezurock. Du måste använda en effektiv preventivmetod (ett preventivmedel) under din behandling med Rezurock och i minst en vecka efter den sista dosen.

Tala med läkare om vilka preventivmetoder (preventivmedel) som är lämpliga för dig under din behandling med Rezurock.

Amning

Amma inte under behandling med Rezurock och amma inte förrän minst en vecka efter den sista dosen. Rezurock kan vara skadligt för ett barn som ammas.

Fertilitet

Baserat på djurstudier kan Rezurock orsaka tillfällig infertilitet.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du blir trött eller yr efter att du tagit Rezurock ska du inte köra eller använda maskiner.

Rezurock innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Rezurock

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Rekommenderad dos för vuxna och ungdomar (12 år eller äldre och med en kroppsvikt på minst 40 kg) är en tablett (innehållande 200 mg belumosudil) som tas en gång dagligen via munnen vid samma tidpunkt varje dag.

Svälj tabletten hel med ett glas vatten i samband med en måltid.

Läkaren kan öka dosen av Rezurock om du också tar vissa andra läkemedel som kan påverka hur belumosudil verkar.

Läkaren kan tala om för dig att du ska sluta ta Rezurock ett tag eller permanent beroende på hur väl du tolererar behandlingen.

Behandlingstid

Du ska fortsätta behandlingen tills läkaren talar om för dig att sluta.

Om du har tagit för stor mängd av Rezurock

Om du tar för mycket Rezurock, kontakta läkare eller uppsök närmaste sjukhus omedelbart. Ta läkemedelsförpackningen med dig.

Om du har glömt att ta Rezurock

Om du missar en dos av Rezurock ska du ta den så snart du kommer ihåg det samma dag, men detta bara om

- du tar Rezurock en gång dagligen och det har gått mindre än 12 timmar sedan du borde ha tagit din dos
- du tar Rezurock två gånger dagligen och det har gått mindre än 6 timmar sedan du borde ha tagit din dos.

Efter att du har tagit den missade dosen, ta nästa dos av Rezurock vid den vanliga tidpunkten.

Om du missar en dos av Rezurock ska du inte ta den om

- du tar Rezurock en gång dagligen och det har gått mer än 12 timmar sedan du borde ha tagit din dos
- du tar Rezurock två gånger dagligen och det har gått mer än 6 timmar sedan du borde ha tagit din dos.

I dessa fall ska du hoppa över den missade dosen och ta nästa dos av Rezurock vid den vanliga tidpunkten.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du kräks efter att du tagit Rezurock

Om du kräks efter att du tagit Rezurock ska du inte ta en till dos av Rezurock. Ta nästa dos av Rezurock vid den vanliga tidpunkten.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vissa biverkningar kan vara allvarliga.

Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av följande vanliga allvarliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Hosta, bröstsmärta, andnöd, feber. Dessa kan vara symtom på lunginflammation.
- Känsla av att inte kunna andas eller tänka ordentligt. Dessa kan vara symtom på hypoxi (syrebrist).
- Inflammation i underhudsvävnaden. Detta kan vara symtom på cellulit.
- Buksmärta, diarré, feber. Dessa kan vara symtom på en infektion i tjocktarmen.
- Inflammation som påverkar ögonlocken och omgivande hud. Dessa kan vara symtom på periorbital cellulit.
- Feber, frossa och lågt blodtryck. Dessa kan vara symtom på stafylokockbakteriemi (infektion i blodomloppet).
- Förkylning, infektion i näsan eller svalget (övre luftvägarna).
- Andnöd och bröstsmärtor. Dessa kan vara symtom på lungemboli (blodpropp i ett blodkärl i lungorna).
- Diarré.
- Illamående.
- Sår på tungan som inte läker och som kan vara tecken på förekomst av onormala celler (som kan utvecklas till cancerceller). Dessa kan vara symtom på tungdysplasi.
- Kräkningar.

- Svår svaghetskänsla, kräkningar, feber, frossa, förvirring, snabb hjärtrytm. Dessa kan vara symtom på att två eller flera av organsystemen inte klarar av att upprätthålla kroppens funktioner (multiorgansvikt).

Övriga biverkningar

Övriga möjliga biverkningar inkluderar följande som listas nedan. Om dessa biverkningar blir allvarliga, kontakta läkare.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- huvudvärk
- extrem trötthet.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- underaktiv sköldkörtel (hypotyreos)
- minskad aptit
- högt blodsocker (hyperglykemi)
- låga fosfatnivåer i blodet (hypofosfatemi)
- höga blodfettnivåer (hyperlipidemi)
- nervskador i armar och ben (perifer neuropati)
- yrsel
- sinnesförmimmelser såsom domningar, stickningar, myrkrypningar (parestesi)
- högt blodtryck (hypertoni)
- plötslig andnöd eller andningssvårigheter (dyspné)
- hosta
- förstoppning
- buksmärta
- svullnad i buken
- obehag i buken
- ryggsmärta
- muskelkramper
- ledvärk (artragi)
- svullnad, särskilt i fotlederna och fötterna (perifert ödem)
- feber
- onormala leverfunktionsvärden
- viktminskning
- ökade nivåer av kreatinfosfokinase, ett enzym (protein) som frisätts i blodet vid muskelskada
- minskade nivåer av blodplättar i blodet, komponenter som hjälper blodet att levra sig
- ökade nivåer av kreatinin, ett tecken på förvärrat njurproblem
- minskat antal lymfocyter, en typ av vita blodkroppar
- minskat antal vita blodkroppar
- buksmärta, diarré, feber. Dessa kan vara symtom på gastroenterit (magsjuka)
- inflammation i näsan och svalget
- bihåleinflammation
- huvudvärk (migrän)
- lågt blodtryck
- klåda
- utslag
- hudinflammation med stora blåsor (bullös dermatit)
- allmän sjukdomskänsla
- lokal svullnad
- gulfärgning av huden och ögonvitorna (förhöjt konjugerat bilirubin)
- förhöjda prokalcitoninvärden. Prokalcitonin är ett protein i blodet som är ett tecken på infektion.

Läkaren kan ändra dosen av Rezurock, tillfälligt avbryta behandlingen eller permanent avsluta behandlingen med Rezurock om du får vissa biverkningar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rezurock ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är belumosudil (som mesylat). Varje tablett innehåller 200 mg belumosudil.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, hypromellos, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid.

Tablettdragering: polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), makrogol (E1521), talk (E553b), gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rezurock filmdragerade tabletter är blekgula till gula, ovala tabletter märkta med "KDM" på ena sidan och "200" på den andra sidan.

Rezurock tillhandahålls i en plastflaska med en barnskyddande förslutning, i en förpackningsstorlek om 28 eller 30 filmdragerade tabletter. Flaskan innehåller ett torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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
Tfn: +46 (0)8 634 50 00

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Bilaga IV

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om beviljande av det villkorliga godkännandet för försäljning

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Villkorligt godkännande för försäljning**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av villkorligt godkännande för försäljning, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.