

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REZUROCK 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 200 mg belumosudil serbest baza eşdeğer 242,5 mg belumosudil mesilat içerir.

Yardımcı maddeler:

Kroskarmeloz sodyum 10 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Bir tarafında "KDM" ve diğer tarafında "200" baskısı bulunan, uçuk sarı ile sarı arası, oval şekilli film kaplı tablet formundadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

REZUROCK kronik graft-versus-host hastalığı (kronik GVHD) olan yetişkin ve 12 yaş ve üzeri pediyatrik hastaların tedavisinde, önceden en az iki sistemik tedavi basamağının başarısızlığından sonra endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen REZUROCK dozu, yeni sistemik tedavi gerektiren kronik GVHD'nin progresyonuna kadar günde bir kez oral olarak verilen 200 mg'dır.

Uygulama şekli:

- REZUROCK film kaplı tabletler bütün olarak yutulmalıdır. Film kaplı tabletler kesilmemeli, ezilmemeli veya çiğnenmemelidir.
- REZUROCK her gün yaklaşık olarak aynı saatte yemekle birlikte alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2)
- Bir REZUROCK dozu unutulursa, hastaya unutilan dozu telafi etmek için fazladan doz alınması söylenmemelidir. REZUROCK'un günlük dozunun unutulması durumunda, aynı gün mümkün olan en kısa sürede dozun alınması ve ertesi gün normal programa geri dönülmesi gerektiği hastalara söylenmelidir.

Advers reaksiyonlar için doz modifikasyonları

Toplam bilirubin, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) en az ayda bir kez olmak üzere takip edilmelidir.

Advers reaksiyonlar için REZUROCK dozları Tablo 1'e göre ayarlanır.

Tablo 1: Advers Reaksiyonlar için önerilen REZUROCK doz ayarlamaları

Advers reaksiyon	Şiddet*	REZUROCK doz ayarlamaları
Hepatotoksisite (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler)	Derece 3 AST veya ALT (5x ila 20x ULN) veya Derece 2 bilirubin (1,5x ila 3x ULN)	Bilirubin, AST ve ALT seviyeleri Derece 0-1'e düzelene kadar REZUROCK durdurulur, ardından önerilen dozda REZUROCK'a devam edilir.
	Derece 4 AST veya ALT (20x ULN'den fazla) veya Derece ≥ 3 bilirubin (3x ULN'den fazla)	REZUROCK kalıcı olarak sonlandırılır.
Diğer advers reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler)	Derece 3	Derece 0-1'e düzelene kadar REZUROCK durdurulur, ardından önerilen dozda REZUROCK'a devam edilir.
	Derece 4	REZUROCK kalıcı olarak sonlandırılır.

*CTCAE v 4.03'e dayanmaktadır.

İlaç etkileşimlerine bağlı doz değişiklikleri

Güçlü CYP3A indükleyicileri

Güçlü CYP3A indükleyicileri ile birlikte uygulandığında REZUROCK dozu günde iki kez 200 mg'a yükseltilir (bkz. Bölüm 4.5)

Proton pompası inhibitörleri

Proton pompası inhibitörleri ile birlikte uygulandığında REZUROCK dozunu günde iki kez 200 mg'a yükseltilir (bkz. Bölüm 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik popülasyon:

REZUROCK'un klinik çalışmalarında, kronik GVHD'si olan 186 hastanın % 26'sı 65 yaş ve üzerinde olmuştur. Daha genç hastalara kıyasla REZUROCK'un güvenliliği veya etkililiği açısından klinik olarak anlamlı hiçbir fark gözlemlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

REZUROCK'un güvenliliği ve etkililiği, 12 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda belirlenmiştir. REZUROCK'un bu yaş grubunda kullanımı, yaş ve vücut ağırlığının ilaç etkin maddesinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını, ilaç etkin maddesi maruziyetinin yetişkinler ile 12 yaş ve üzeri pediyatrik hastalar arasında benzer olmasının beklendiğini ve yetişkin ve pediyatrik hastalarda hastalığın seyrinin yetişkinlerdeki verilerin pediyatrik hastalara ekstrapolasyonuna izin verecek kadar benzer olduğunu gösteren ilave popülasyon farmakokinetik verileri ile birlikte yetişkinlerde yapılan REZUROCK'un yeterli ve iyi kontrollü çalışmalarından elde edilen kanıtlarla desteklenmektedir.

REZUROCK'un 12 yaşından küçük pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Karaciğer/Böbrek yetmezliği:

REZUROCK ile tedavi, önceden şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda belirlenmemiştir.

Önceden şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için REZUROCK tedavisine başlamadan önce riskleri ve potansiyel faydaları göz önünde bulundurulmalıdır.

Karaciğer tutulumu olmayan GVHD hastalarında, orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B) veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) görülen hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Hafif derecede karaciğer yetmezliği olan hastalara REZUROCK uygulanırken herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Belumosudile veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hayatı tehdit eden aşırı duyarlılık (anafilaktik reaksiyon) durumlarında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Embriyo-fetal toksisite

Hayvanlardaki bulgulara ve etki mekanizmasına dayanarak REZUROCK gebe bir kadına uygulandığında fetal hasara neden olabilir. Hayvan üreme çalışmalarında organogenez döneminde gebe sıçanlara ve tavşanlara belumosudil uygulanması, hastalardaki önerilen dozdakinden daha düşük maternal maruziyetlerde (EAA) embriyofetal mortalite ve malformasyonlar dahil olmak üzere advers gelişimsel sonuçlara neden olmuştur. Gebe kadınlara fetüs için potansiyel risk konusunda tavsiyede bulunulmalıdır. Üreme potansiyeli olan kadınlara ve üreme potansiyeli olan kadın partnerleri olan erkeklere REZUROCK tedavisi sırasında ve son dozdan en az bir hafta sonrasına kadar etkili kontrasepsiyon kullanmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.6 ve 5.3)

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların REZUROCK üzerindeki etkisi

Güçlü CYP3A İndükleyicileri

REZUROCK'un güçlü CYP3A indükleyicileri ile birlikte uygulanması, belumosudil maruziyetini azaltmaktadır (bkz. Bölüm 5.3), bu durum REZUROCK'un etkililiğini azaltabilir. Güçlü CYP3A indükleyicileri ile birlikte uygulandığında REZUROCK dozu artırılır (bkz. Bölüm 4.2).

Proton Pompası İnhibitörleri

REZUROCK'un proton pompa inhibitörleri ile birlikte uygulanması belumosudil maruziyetini azaltmaktadır (bkz. Bölüm 5.3), bu durum REZUROCK'un etkililiğini azaltabilir. Proton pompası inhibitörleri ile birlikte uygulandığında REZUROCK dozu artırılır (bkz. Bölüm 4.2).

REZUROCK'un diğer ilaçlar üzerindeki etkisi

Belirli UGT1A1 substratları

REZUROCK'un minimum konsantrasyon değişikliklerinin ciddi toksisitelere yol açabileceği UGT1A1 substratları ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Birlikte uygulamanın gerekli olduğu durumlarda, UGT1A1 substratlarının dozu azaltılmalıdır.

REZUROCK, UGT1A1'in bir inhibitörüdür. REZUROCK'un bir UGT1A1 substratı ile birlikte uygulanması, glukuronid metabolitinin plazma konsantrasyonlarını azaltmıştır (bkz. Bölüm 5.2). Bu durum UGT1A1'in hassas substratlarıyla ilişkili advers reaksiyon riskini

artırabilir.

Belirli P-gp, OATP1B1 ve BCRP substratları

REZUROCK'un minimal konsantrasyon değişikliklerinin ciddi toksisitelere yol açabileceği P-gp, OATP1B1 ve BCRP substratları ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Birlikte uygulama gerektiren durumlarda, P-gp, OATP1B1 ve BCRP substratlarının dozu azaltılmalıdır.

REZUROCK, P-gp, OATP1B1 ve BCRP'nin bir inhibitörüdür. REZUROCK'un P-gp, OATP1B1 ve BCRP substratları ile birlikte uygulanması plazma konsantrasyonlarını arttırmıştır (bkz. Bölüm 5.2). Bu durum bu substratlarla ilişkili advers reaksiyon riskini artırabilir.

İlaç Etkileşim Çalışmaları

Klinik çalışmalar ve model bilgili yaklaşımlar

Diğer ilaçların Belumosudil üzerindeki etkileri

Güçlü sitokrom P450 (CYP) 3A inhibitörleri: Sağlıklı gönüllülerde itrakonazol ile birlikte uygulandığında, belumosudil maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki bulunmamaktadır.

Güçlü CYP3A indükleyicileri: Sağlıklı gönüllülerde rifampin ile birlikte uygulanması, belumosudilin C_{maks} değerini % 59 ve EAA değerini % 72 azaltmıştır.

Orta derece CYP3A indükleyicileri: Sağlıklı gönüllülerde efavirenz ile birlikte uygulanmasının belumosudil C_{maks} 'ını % 32 ve EAA'sını % 35 düşüreceği tahmin edilmektedir.

Proton pompa inhibitörleri: Sağlıklı gönüllülerde rabeprazol ile birlikte uygulanması, belumosudil C_{maks} 'ını % 87 ve EAA'sını % 80 azaltmıştır ve omeprazol, belumosudil C_{maks} 'ını % 68 ve EAA'sını % 47 azaltmıştır.

Belumosudil'in diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

CYP3A substratları:

Belumosudilin birlikte uygulanmasının midazolam (hassas bir CYP3A substratı) C_{maks} 'ını ve EAA'sını sırasıyla yaklaşık 1,3 ve 1,5 kat arttırdığı tahmin edilmektedir.

CYP2C9 substratları:

Belumosudilin birlikte uygulanmasının, CYP2C9 substratlarının (varfarin gibi) maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip olması beklenmemektedir.

CYP2C8 substratları:

Belumosudilin birlikte uygulanmasının, bir OATP1B1 substratı olmayan CYP2C8 substratlarının maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip olması beklenmemektedir.

UGT1A1 substratları:

Belumosudil ile birlikte uygulanması, raltegravir glukuronid (UGT1A1 yoluyla oluşan metabolit) C_{maks} 'ı % 42 ve EAA'yı % 40 azaltmıştır.

Taşıyıcı sistemler:

OATP1B1/BCRP substratları: Belumosudil ile birlikte uygulanması, rosuvastatinin (OATP1B1 ve BCRP substratı) C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla 3,6 ve 4,6 kat arttırmıştır.

P-glikoprotein (P-gp) substratları: Belumosudil ile birlikte uygulanması dabigatranın (P-gp

substratı) C_{maks} ve EAA değerlerini 2 kat arttırmıştır.

In vitro çalışmalar

Taşıyıcı sistemler:

Belumosudil, P-gp'nin bir substratıdır. Belumosudil klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda BCRP, P-gp ve OATP1B1'i inhibe eder.

Enzim sistemleri:

Belumosudil bir CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 ve UGT1A9 inhibitörüdür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik testi

REZUROCK ile tedaviye başlamadan önce üreme potansiyeli olan kadınların gebelik durumu doğrulanmalıdır.

Doğum kontrolü

Kadınlar

Üreme potansiyeli olan kadınlara REZUROCK tedavisi sırasında ve son REZUROCK dozundan en az bir hafta sonrasına kadar etkili doğum kontrolü kullanmaları tavsiye edilmelidir. Bu ilaç gebelik sırasında kullanılırsa veya hasta bu ilacı alırken gebe kalırsa, hasta fetus için potansiyel tehlike konusunda bilgilendirilmelidir.

Erkekler

Üreme potansiyeli olan kadın partnerleri olan erkeklere REZUROCK tedavisi sırasında ve son REZUROCK dozundan en az bir hafta sonrasına kadar etkili doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

Belumosudilin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlardaki bulgulara ve etki mekanizmasına dayanarak (bkz. Bölüm 5.1), REZUROCK gebe bir kadına uygulandığında fetüste hasara neden olabilir. Hayvan üreme çalışmalarında organogenez döneminde gebe sıçanlara ve tavşanlara belumosudil uygulanması, önerilen dozdaki insan maruziyetinden (EAA) yaklaşık $\geq 1,4$ (sıçan) ve $\geq 0,08$ (tavşan) kat maternal maruziyetlerde (EAA); büyümede değişiklikler, embriyo-fetal mortalite ve embriyo-fetal malformasyonlar dahil olmak üzere advers gelişimsel sonuçlara yol açmıştır (bkz. Bölüm 5.3).

ABD genel popülasyonunda, klinik olarak tanımlanan gebeliklerde majör doğum kusurlarının ve düşüklerin tahmini arka plan riski sırasıyla % 2 ila % 4 ve % 15 ila % 20'dir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. REZUROCK gerekli

olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır, REZUROCK gebelik sırasında ancak potansiyel yarar fetusa olan potansiyel zarardan daha fazla ise kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Belumosudil veya metabolitlerinin insan sütündeki varlığı veya emzirilen çocuk veya süt üretimi üzerindeki etkileri hakkında herhangi bir veri bulunmamaktadır. Emzirilen çocukta belumosudilin ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, emziren kadınlara REZUROCK tedavisi sırasında ve son dozdan en az bir hafta sonrasına kadar emzirmemeleri konusunda tavsiyede bulunulmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Kadınlar

Sıçanlardan elde edilen bulgulara göre, REZUROCK kadın fertilitasını bozabilir (bkz. Bölüm 5.3).

Erkekler

Sıçan ve köpeklerden elde edilen bulgulara göre, REZUROCK erkek fertilitasını bozabilir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

Belumosudil yorgunluk ve baş dönmesine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalara bu semptomları yaşamaları halinde araç veya makine kullanmamaları önerilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışma deneyimleri

Klinik çalışmalar çok değişken koşullar altında yürütüldüğünden, bir ilacın klinik çalışmalarda gözlemlenen advers reaksiyon oranları, başka bir ilacın klinik çalışma oranlarıyla doğrudan karşılaştırılmaz ve pratikte gözlemlenen oranları yansıtmayabilir.

Tablo 2: REZUROCK ile Tedavi Edilen Kronik GVHD'li Hastalarda Seçilmiş Laboratuvar Anormallikleri

	REZUROCK Günde bir kez 200 mg		
	Derece 0-1 Başlangıç	Derece 2-4 Maks post*	Derece 3-4 Maks post*
Parametre	(N)	(%)	(%)
Kimya			
Fosfat azalması	76	28	7
Gama glutamil transferaz artması	47	21	11
Kalsiyum azalması	82	12	1
Alkalen fosfataz artması	80	9	0
Potasyum artması	82	7	1
Alanin aminotransferaz artması	83	7	2
Kreatinin artması	83	4	0
Hematoloji			
Lenfosit azalması	62	29	13
Hemoglobin azalması	79	11	1
Trombosit azalması	82	10	5
Nötrofil sayısında azalma	83	8	4

*Başlangıçtan sonraki maksimum değer

Kronik Graft-versus-Host Hastalığı

İki klinik çalışmada (KD025-213 Çalışması ve KD025-208 Çalışması), kronik GVHD'si olan 83 yetişkin hasta günde bir kez 200 mg REZUROCK ile tedavi edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Medyan tedavi süresi 9,2 aydır (aralık: 0,5- 44,7 ay).

Şiddetli mide bulantısı, kusma, ishal ve çoklu organ yetmezliği olan bir hastada ölümcül advers reaksiyon bildirilmiştir.

Hastaların % 18'inde advers reaksiyonlar nedeniyle REZUROCK kalıcı olarak sonlandırılmıştır. Hastaların > % 3'ünde REZUROCK'un kalıcı olarak sonlandırılmasına neden olan advers reaksiyon mide bulantısıdır (% 4). Hastaların % 29'unda doz kesintisine yol açan advers reaksiyonlar görülmüştür. % 2 ve üzerinde doz kesintisine yol açan advers reaksiyonlar enfeksiyonlar (% 11), ishal (% 4) ve asteni, nefes darlığı, kanama, hipotansiyon, anormal karaciğer fonksiyon testi, mide bulantısı, ateş, ödem ve böbrek yetmezliğidir (her biri % 2).

Laboratuvar anormallikleri dahil olmak üzere en yaygın ($\geq$ % 20) advers reaksiyonlar enfeksiyonlar, asteni, bulantı, ishal, nefes darlığı, öksürük, ödem, hemoraj, abdominal ağrı, kas-iskelet ağrısı, baş ağrısı, fosfat azalması, gama glutamil transferaz artışı, lenfosit azalması ve hipertansiyon olmuştur.

Laboratuvar dışı advers reaksiyonlar Tablo 3'te özetlenmektedir.

Çok yaygın ($\geq$ 1/10); yaygın ($\geq$ 1/100 ila < 1/100); yaygın olmayan ($\geq$ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek ($\geq$ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 3: REZUROCK ile tedavi edilen %10 ve üzeri kronik GVHD'li hastalarda laboratuvar dışı advers reaksiyonlar

Advers Reaksiyon	REZUROCK günde bir kez 200 mg (N=83)		
	Sıklık kategorisi	Tüm Dereceler (%)	Derece 3-4 (%)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
Enfeksiyon (tanımlanmamış patojen)*	Çok yaygın	53	16
Viral enfeksiyon†	Çok yaygın	19	4
Bakteriyel enfeksiyon‡	Çok yaygın	16	4
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
İştah azalması	Çok yaygın	17	1
Sinir sistemi hastalıkları			
Baş ağrısı ^o	Çok yaygın	21	0
Vasküler hastalıklar			
Hemoraji ^e		23	5
Hipertansiyon	Çok yaygın	21	7
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları			

Nefes darlığı ^b	Çok yaygın	33	5
Öksürük ^a	Çok yaygın	30	0
Burun tıkanıklığı	Çok yaygın	12	0
Gastrointestinal hastalıklar			
Mide bulantısı [#]	Çok yaygın	42	4
İshal	Çok yaygın	35	5
Abdominal ağrı ^p	Çok yaygın	22	1
Disfaji	Çok yaygın	16	0
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Döküntü ^y	Çok yaygın	12	0
Kaşıntı ^f	Çok yaygın	11	0
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			
Kas-iskelet ağrısı ^ö	Çok yaygın	22	4
Kas spazmı	Çok yaygın	17	0
Artralji	Çok yaygın	15	2
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları			
Asteni ^s	Çok yaygın	46	4

Advers Reaksiyon	REZUROCK günde bir kez 200 mg (N=83)		
	Sıklık kategorisi	Tüm Dereceler (%)	Derece 3-4 (%)
Ödem [¶]	Çok yaygın	27	1
Ateş	Çok yaygın	18	1

* Tanımlanmamış bir patojen enfeksiyonu, akut sinüzit, cihazla ilgili enfeksiyon, kulak enfeksiyonu, folikülit, gastroenterit, gastrointestinal enfeksiyon, hordeolum, enfeksiyöz kolit, akciğer enfeksiyonu, cilt enfeksiyonu, diş enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, yara enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, konjunktivit, sinüzit, solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, sepsis, septik şok içermektedir.

† İnfluenza, rinovirüs enfeksiyonu, viral gastroenterit, viral üst solunum yolu enfeksiyonu, viral bronşit, Epstein-Barr viremi, Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu, parainfluenza virüsü enfeksiyonu, Varisella zoster virüs enfeksiyonu, viral enfeksiyon içermektedir.

‡ Selülit, Helikobakter enfeksiyonu, Stafilokok bakteriyemi, kateter bölgesi selüliti, Clostridium difficile koliti, Escherichia idrar yolu enfeksiyonu, Escherichia coli gastroenteriti, Pseudomonas enfeksiyonu, bakteriyel idrar yolu enfeksiyonu içermektedir.

§ Yorgunluk, asteni, halsizlik içermektedir.

¶ Periferik ödem, jeneralize ödem, yüz ödemi, lokalize ödem, ödem içermektedir.

Mide bulantısı, kusma içermektedir.

p Abdominal ağrı, üst abdominal ağrı, alt abdominal ağrı içermektedir.

b Dispnesi, efor dispnesi, apne, ortopne, uyku apnesi sendromunu içermektedir.

a Öksürük, balgamlı öksürük içermektedir.

^ç Kontüzyon, hematoma, burun kanaması, morarma eğilimi artışı, konjonktival hemoraji, hematokezya, ağızda hemoraji, kateter bölgesinde hemoraji, hematüri, hemotoraks, purpurayı içermektedir.

^ö Ekstremitte ağrısı, sırt ağrısı, yan ağrısı, uzuv rahatsızlığı, kas-iskelet göğüs ağrısı, boyun ağrısı, kas-iskelet ağrısı içermektedir.

^ø Baş ağrısı, migren içermektedir.

^ý Döküntü, makülopapüler döküntü, eritematöz döküntü, jeneralize döküntü, eksfoliyatif dermatit içermektedir.

[£] Kaşıntı, jeneralize kaşıntı içermektedir.

REZUROCK ile tedavi edilen kronik GVHD hastalarında seçilmiş laboratuvar anormalliklerini özetleyen tablo için Bölüm 4.5'e bakınız.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Hastalarda belumosudil doz aşımı konusunda özel bir deneyim olmamakla birlikte, belumosudil ile doz aşımı için bilinen bir antidot bulunmamaktadır. Sağlıklı gönüllülerde kabul edilebilir tolere edilebilirlik olan 1.000 mg'a kadar tek dozlar verilmiştir. Uygun destekleyici tedavi verilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar, İmmünoşüpresanlar, Selektif immünoşüpresanlar

ATC kodu: L04AA48

Belumosudil maruz kalma-yanıt ilişkileri ve farmakodinamik yanıtın süresi belirlenmemiştir.

Kardiyak Elektrofizyoloji

Onaylanmış önerilen doz için maksimum maruziyetin 2,4 katında REZUROCK, QT aralığını klinik olarak anlamlı ölçüde uzatmaz.

Etki mekanizması

Belumosudil sırasıyla yaklaşık 100 nM ve 3 µM IC₅₀ değerleri ile ROCK2 ve ROCK1'i inhibe eden rho-ilişkili, çift kıvrım içeren protein kinaz (ROCK) inhibitörüdür. Belumosudil, *ex-vivo* veya *in vitro*-insan T hücre analizlerinde STAT3/STAT5 fosforilasyonunun düzenlenmesi ve Th17/Treg dengesinin değiştirilmesi yoluyla proinflamatuvar yanıtları aşağı doğru regüle etmiştir. Belumosudil ayrıca *in vitro* olarak anormal pro-fibrotik sinyali de inhibe etmiştir. Belumosudil *in vivo* olarak kronik GVHD'nin hayvan modellerinde aktivite göstermiştir.

Klinik çalışmalar

Kronik Graft-versus-Host hastalığı

Çalışma KD025-213 (NCT03640481), daha önce 2 ila 5 basamak sistemik tedavi almış ve ilave tedavi gerektirmiş kronik GVHD hastalarının tedavisi için REZUROCK'un randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmasıdır. Trombosit < 50 x 10⁹ /L; mutlak nötrofil sayısı < 1,5x10⁹/L; AST veya ALT > 3xULN; toplam bilirubin >1,5xULN; QTc(F) > 480 ms; Egfr < 30 mL/dak/1,73 m²; veya FEV₁ ≤ % 39 olan hastalar çalışmalardan çıkarılmıştır.

Günde bir kez ağızdan alınan REZUROCK 200 mg ile tedavi edilen 66 hasta vardı. Kronik GVHD için destekleyici tedavilerle eş zamanlı tedaviye izin verilmiştir. Hasta çalışmadan en az 2 hafta önce sabit bir dozda olduğu sürece, GVHD profilaksisi ve standart sistemik kronik GVHD tedavileriyle eş zamanlı tedaviye izin verilmiştir. Çalışma sırasında yeni sistemik kronik GVHD tedavisinin başlatılmasına izin verilmemiştir.

Demografi ve başlangıç özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Kronik GVHD'li hastaların demografisi ve başlangıç özellikleri

	REZUROCK günde bir kez 200 mg (N=65)
Yaş, Medyan, Yıl (minimum, maksimum)	53 (21, 77)
Yaş $\geq$ 65, n (%)	17 (26)
Erkek, n (%)	42 (65)
İrk, n (%)	
Beyaz	54 (83)
Siyah	6 (9)
Diğer veya bildirilmemiş	5 (8)
Kronik GVHD tanısından itibaren medyan (aralık) süre (ay)	25,3 (1,9, 162,4)
$\geq$ 4 Organ Tutulumu, n (%)	31 (48)
Medyan (aralık) önceki tedavi basamak sayısı	3 (2, 6)
Önceki tedavi basamak sayısı, n (%)	
	REZUROCK günde bir kez 200 mg (N=65)
2	23 (35)
3	12 (19)
4	15 (23)
$\geq$ 5	15 (23)
İbrutinib ile önceki kronik GVHD tedavisi, n (%)	21 (32)
Ruksolitinin ile önceki kronik GVHD tedavisi, n (%)	20 (31)
Son tedaviye dirençli, n (%*)	43/55 (78)
Şiddetli kronik GVHD, n (%)	46 (71)
Medyan (aralık) global şiddet derecesi	7 (2, 9)
Başlangıçta medyan (aralık) Lee semptom ölçeği skoru	27 (7, 56)
Başlangıçta medyan (aralık) kortikosteroid dozu (PE/kg) [†]	0,19 (0,03, 0,95)

* Payda, durumu bilinmeyen hastaları hariç tutar

[†] Prednizon eşdeğerleri/kilogram

REZUROCK'un etkililiği, 7. siklus 1. gün boyunca 2014 Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health, NIH) yanıt kriterlerine göre tam yanıtı veya kısmi yanıtı içeren genel yanıt oranına (ORR) dayanmaktadır. ORR sonuçları Tablo 5'te sunulmuştur. ORR % 75'tir (% 95 GA: 63, 85). Kronik GVHD için progresyon, ölüm veya yeni sistemik tedavilere verilen ilk yanıttan hesaplanan medyan yanıt süresi 1,9 aydır (% 95 GA: 1,2, 2,9). İlk yanıtı kadar geçen medyan süre 1,8 aydır (% 95 GA: 1,0, 1,9). Yanıt elde edilen hastalarda, yanıttan bu yana en az 12 ay boyunca hastaların %62'sinde (% 95 GA: 46, 74) ölüm veya yeni sistemik tedavi başlanması meydana gelmemiştir.

Tablo 5: Çalışma KD025-213'te kronik GVHD'li hastalar için 7. siklus 1. gün boyunca genel yanıt oranı

	REZUROCK günde bir kez 200 mg (N=65)
Genel Yanıt Oranı (ORR)	49 (% 75)
% 95Güven Aralığı *	(% 63, % 85)
Tam Yanıt	4 (% 6)
Kısmi Yanıt	45 (% 69)

* Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak tahmin edilmiştir.

ORR sonuçları, hastaların % 52'sinde (% 95 GA: 40, 65) 7. siklus 1. gün boyunca Lee semptom ölçeği özet puanında en az 7 puanlık bir düşüş gösteren, hasta tarafından bildirilen semptom rahatsızlığının keşif analizleriyle desteklenmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Aşağıdaki farmakokinetik parametreler, aksi belirtilmedikçe günde bir kez 200 mg belumosudil uygulanan kronik GVHD hastaları için sunulmaktadır. Belumosudilin ortalama (% varyasyon katsayısı, % CV) kararlı durum EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla 22,700 (% 48) saat•ng/mL ve 2.390 (% 44) ng/mL olmuştur. Belumosudil C_{maks} ve EAA, 200 ve 400 mg'lık bir dozaj aralığında (önerilen dozun günde 1 ila 2 katı) yaklaşık olarak orantılı bir şekilde artmıştır. Belumosudilin birikim oranı 1,4'tür.

Emilim:

Hastalarda günde bir kez veya günde iki kez 200 mg uygulamasının ardından kararlı durumda belumosudilin medyan T_{maks} 'i 1,26 ila 2,53 saat olmuştur. Sağlıklı gönüllülerde tek bir belumosudil dozunu takiben ortalama (% CV) biyoyararlanım % 64 (% 17) olmuştur.

Yiyeceğin etkisi

Yüksek yağlı ve yüksek kalorili bir yemekle (yemeğin toplam kalori içeriğinin yaklaşık % 50'si yağdan olmak üzere 800 ila 1.000 kalori) tek bir belumosudil dozunun uygulanmasını takiben belumosudil C_{maks} ve EAA sağlıklı gönüllülerde açlık durumuna kıyasla sırasıyla 2,2 kat ve 2 kat artmıştır. Medyan T_{maks} 0,5 saat ertelenmiştir.

Dağılım:

Sağlıklı gönüllülerde tek bir belumosudil dozundan sonra geometrik ortalama dağılım hacmi 184 L'dir (geo % CV % 67,7).

Belumosudilin insan serum albüminine ve insan α 1-asit glikoproteinine bağlanması *in vitro* olarak sırasıyla % 99,9 ve % 98,06'dır.

Biyotransformasyon:

Belumosudil *in vitro* olarak birincil olarak CYP3A4 ve daha az ölçüde CYP2C8, CYP2D6 ve UGT1A9 tarafından metabolize edilir.

Eliminasyon:

Belumosudilin ortalama (% CV) eliminasyon yarılanma ömrü 19 saat (% 39) ve hastalarda klirens 9,83 L/saat (% 46)'dır.

Sağlıklı gönüllülerde radyoaktif işaretli belumosudilin tek bir oral dozunu takiben, radyoaktivitenin % 85'i feçeste (% 30'u değişmemiş olarak) ve % 5'ten azı idrarda atılmıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Belumosudil maruziyeti (C_{max} ve EAA) sağlıklı deneklerde günde 20-500 mg doz aralığında dozla orantılı olandan biraz daha fazla, ancak 500 mg'ın üzerindeki dozlarda doz orantılıdan daha az görünmektedir. Kronik GVHD deneklerinde, 200-400 mg arasındaki maruziyet artışı yaklaşık olarak orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş (18 ila 77 yaş), cinsiyet, kilo (38,6 ila 143 kg) ile ilgili olarak belumosudil farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı hiçbir fark gözlemlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği ($eGFR \geq 60$ ve < 90 mL/dak/1,72m² - $eGFR \geq 30$ ve < 60 mL/dk/1,72m²) ile ilgili olarak belumosudil farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı hiçbir fark gözlemlenmemiştir. Şiddetli böbrek yetmezliğinin belumosudilin farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Tek bir 200 mg'lık belumosudil dozunun ardından, karaciğer tutulumu olmayan GVHD hastaları için Child-Pugh skoruna göre değişen derecelerde karaciğer yetmezliği olan hastalarda normal hepatik fonksiyonu olan hastalara göre belumosudil maruziyetindeki değişiklikler Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6: Farklı Derecelerdeki Karaciğer Yetmezliğinin Belumosudil Maruziyeti Üzerindeki Etkisi

Karaciğer Yetmezliği Kategorisi	Karaciğer Yetmezliği Olan Kişilerde Belumosudil Maruziyetindeki Değişiklikler, Karaciğer Fonksiyonu Normal Olan Kişilerle Karşılaştırıldığında			
	Toplam (Bağımsız + Bağlı) Konsantrasyonlar		Bağımsız Konsantrasyonlar	
	C_{max}	EAA	C_{max}	EAA
Hafif (Child-Pugh A)	1,2 kat artış	1,4 kat artış	% 14 azalma	% 19 azalma
Orta (Child-Pugh B)	% 6 azalma	1,5 kat artış	% 12 azalma	1,4 kat artış
Şiddetli (Child-Pugh C)	1,3 kat artış	4,2 kat artış	5,4 kat artış	16 kat artış

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvan verileri

Bir pilot çalışmada 25, 50, 150 ve 300 mg/kg/gün oral dozlarda ve bir pivotal çalışmada 15, 50 ve 150 mg/kg/gün dozlarda organogenez döneminde gebe hayvanlara belumosudil uygulanarak

sıçanlarda embriyo-fetal gelişim çalışmaları yapılmıştır. Pilot çalışmada, maternal toksisite ve embriyo-fetal gelişimsel etkiler gözlemlenmiştir. Maternal toksisite (vücut ağırlığında artışta azalma) 150 ve 300 mg/kg/gün dozlarında meydana gelmiştir. İmplantasyon sonrası kayıpta 50 ve 300 mg/kg/gün dozlarında artış meydana gelmiştir. Fetal malformasyonlar ≥ 50 mg/kg/gün'de gözlemlenmiştir ve anüs ve kuyruğun yokluğu, omfalosel ve kubbe şeklinde baş içermiştir. Sıçanlarda 50 mg/kg/gün dozunda maruziyet (EAA), önerilen 200 mg dozda insan maruziyetinin yaklaşık 1,4 katıdır.

Tavşanlarda yapılan bir embriyo-fetal gelişim çalışmasında, organogenez döneminde 50, 125 ve 225 mg/kg/gün dozlarında oral belumosudil dozları uygulanan gebe hayvanlar, maternal toksisite ve embriyo-fetal gelişimsel etkilerle sonuçlanmıştır. Maternal toksisite (vücut ağırlığı kaybı ve mortalite) ≥ 125 mg/kg/gün dozlarda gözlemlenmiştir. Embriyo-fetal etkiler ≥ 50 mg/kg/gün dozlarda gözlemlenmiştir ve bunlar arasında spontan düşük, implantasyon sonrası kayıp artışı, canlı fetüs yüzdesinde azalma, malformasyonlar ve fetal vücut ağırlığında azalma yer almıştır. Malformasyonlar arasında kuyruk (kısa), kaburgalar (dallanmış, kaynaşmış veya deforme olmuş), sternebra (kaynaşmış) ve nöral yaylar (kaynaşmış, yanlış hizalanmış ve deforme olmuş) yer almıştır. Tavşanlarda 50 mg/kg/gün dozundaki maruziyet (EAA), önerilen 200 mg dozdaki insan maruziyetinin yaklaşık 0,08 katıdır.

Karsinojenisite

Belumosudil, 6 aylık CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic hemizigot fare çalışmasında dişi farelerde 15 mg/kg/gün ve erkek farelerde 30 mg/kg/gün'e kadar oral dozlarda herhangi bir karsinojenik etkiye yol açmamıştır.

Mutajenisite

Belumosudil, bir *in vitro* bakteriyel mutajenite (Ames) testinde, insan periferik kan lenfositlerinde (HPBL) *in vitro* kromozom aberasyon testinde veya bir *in vivo* sıçan kemik iliği mikronükleus testinde genotoksik bulunmamıştır.

Fertilitenin bozulması

Kombine bir erkek ve dişi sıçan fertilitite ve erken embriyonik gelişim çalışmasında, belumosudil ile tedavi edilen erkek hayvanlar, tedavi edilmeyen dişilerle çiftleştirilmiş veya tedavi edilmeyen erkekler, belumosudil ile tedavi edilen dişilerle çiftleştirilmiştir. Belumosudil, erkek sıçanlara çiftleşme döneminden 70 gün önce ve çiftleşme dönemi boyunca ve dişi sıçanlara çiftleşmeden 14 gün önce ve gestasyonun 7. gününe kadar 50, 150 veya 275 mg/kg/gün dozlarında oral olarak uygulanmıştır. 275 mg/kg/gün dozunda, dişi sıçanlarda (belumosudil ile tedavi edilen veya tedavi edilmeyen ancak tedavi edilen erkeklerle çiftleştirilen) erken embriyonik gelişime ilişkin advers bulgular arasında implantasyon öncesi veya sonrası kayıpta artış ve canlı embriyo sayısında azalma yer almaktadır. Belumosudilin erkek sıçanlara 275 mg/kg/gün dozunda uygulanması, anormal sperm bulgularına (düşük hareketlilik, azalmış sayı ve anormal sperm yüzdesinde artış) ve testis/epididim organ değişikliklerine (düşük ağırlık ve dejenerasyon) neden olmuştur. Fertilitite, 275 mg/kg/gün dozunda hem tedavi edilen erkeklerde hem de dişilerde azalmış ve erkeklerde istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır. Genel 3 aylık ve 6 aylık toksikoloji çalışmalarında erkek ve dişi üreme organlarında da advers değişiklikler meydana gelmiştir. Erkeklerde, sıçanlarda 50 mg/kg/gün ve köpeklerde 35 mg/kg/gün belumosudil dozunda spermatozoa dejenerasyonu bulguları görülmüştür. Erkek sıçanlarda 50 mg/kg/gün ve erkek köpeklerde 35 mg/kg/gün dozlarındaki maruziyet (EAA), önerilen 200 mg/gün dozundaki klinik maruziyete yaklaşık olarak eşdeğerdir.

Değişiklikler köpeklerde geri dönüşümlüdür ancak sıçanlarda tam olarak geri dönüşümlü değildir. Dişi sıçanlarda, değişiklikler arasında yumurtalıklarda foliküler gelişimin azalması

ve 275 mg/kg/gün'de uterus/servikal hipoplazi ile korelasyon gösteren düşük uterus ağırlıkları yer almıştır (Önerilen 200 mg/gün dozu ile hastalarda 9 kat maruziyete karşılık gelmektedir). Değişiklikler 4 haftalık iyileşme döneminde tamamen tersine dönmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Hipromelloz
Kroskarmeloz sodyum
Saf su
Koloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

Film Kaplama Bileşeni

Opadry II (Sarı 85F32410)

Saf su

Opadry II (Sarı 85F32410) bileşimi; polivinil alkol, titanyum dioksit, makrogol/polietilen glikol, talk ve demir oksit sarıdan oluşur.

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız, 15°C ila 30°C arasındaki sıcaklıkta taşınmasına izin verilir.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız. Kapağı her açtıktan sonra güvenli bir şekilde kapatınız. Nem çekiciyi atmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir karton kutuda, 30 film kaplı tablet içeren çocuk emniyetli, indüksiyonlu kapatmalı polipropilen beyaz kapak ile kapatılmış, nem çekici içeren beyaz, yuvarlak polietilen HDPE şişe yer almaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025-İSR/1

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.02.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: