

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REZUROCK 200 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Belumosudilmesilat, entsprechend 200 mg Belumosudil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Blassgelbe bis gelbe, ovale Tablette mit der Prägung „KDM“ auf der einen Seite und „200“ auf der anderen Seite, mit den Abmessungen 7,4 × 14,8 mm.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

REZUROCK wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD), wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung von cGvHD haben.

##### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg einmal täglich oral zu einer Mahlzeit.

Die Behandlung ist bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität empfohlen.

Vor Therapiebeginn müssen ein großes Blutbild und Leberfunktionstests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Einleitung der Behandlung mit Belumosudil bei Patienten mit Thrombozytenwerten  $< 50 \times 10^9/l$  oder einer absoluten Neutrophilenzahl  $< 1,5 \times 10^9/l$  sollte unter engmaschiger Überwachung der Laborwerte und klinischer Beurteilung erfolgen.

##### Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Während der gesamten Behandlung müssen mindestens monatlich Leberfunktionstests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die empfohlenen Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Siehe Tabelle 1.

**Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen**

| Nebenwirkung                                | Schweregrad*   | Dosisanpassung   |
|---|--|--|
| Hepatotoxizität                             | Grad 3 ALT oder AST ( $> 5$ bis $20 \times$ ULN) oder Grad 2 Bilirubin ( $> 1,5$ bis $3 \times$ ULN) | Behandlung bis zur Erholung auf $\leq$ Grad 1 aussetzen, dann Belumosudil in der empfohlenen Dosis wieder aufnehmen und Laborwerte auf Toxizität überwachen. |
|   | Grad 4 ALT oder AST ( $> 20 \times$ ULN) oder Grad $\geq 3$ Bilirubin ( $> 3 \times$ ULN)            | Behandlung dauerhaft absetzen.   |
| Andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) | Grad 3   | Behandlung bis zur Erholung auf $\leq$ Grad 1 aussetzen, dann Belumosudil in der empfohlenen Dosis wieder aufnehmen und auf Toxizität überwachen.            |
|   | Grad 4   | Behandlung dauerhaft absetzen.   |

ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; ULN = obere Grenze des Normwerts (*upper limit of normal*)

\* Grad 1 ist leicht, Grad 2 ist mittelschwer, Grad 3 ist schwer, Grad 4 ist lebensbedrohlich. Die Toxizitätsgrade entsprechen den Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute Version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03).

##### Dosisanpassungen aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen

Starke CYP3A4-Induktoren und Protonenpumpeninhibitoren verringern die Exposition von Belumosudil (siehe Abschnitt 4.5).

##### Starke CYP3A-Induktoren

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg zweimal täglich zu einer Mahlzeit bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren.

##### Protonenpumpeninhibitoren

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg zweimal täglich zu einer Mahlzeit bei gleichzeitiger Anwendung mit Protonenpumpeninhibitoren.

##### Verspätete oder versäumte Dosis

Im Falle einer verspäteten oder versäumten Dosis:

Eine Dosis sollte so bald wie möglich am selben Tag eingenommen werden, wenn:

- eine 200-mg-Dosis vor weniger als oder bis zu 12 Stunden bei einer einmal täglichen Dosierung versäumt wurde ODER
- eine 200-mg-Dosis vor weniger als oder bis zu 6 Stunden bei einer zweimal täglichen Dosierung versäumt wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Die nächste Dosis sollte dann wieder zur gewohnten Zeit erfolgen.

Eine Dosis sollte nicht eingenommen werden, wenn:

- eine Dosis länger als 12 Stunden bei einer einmal täglichen Dosierung versäumt wurde ODER
- eine Dosis länger als 6 Stunden bei einer zweimal täglichen Dosierung versäumt wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Die nächste Dosis sollte dann wieder zur gewohnten Zeit erfolgen.

Wenn ein Patient nach der Einnahme einer Dosis erbricht, sollte die nächste Dosis zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Im Falle einer versäumten Dosis sollte der Patient angewiesen werden, keine zusätzlichen Dosen einzunehmen, um die versäumte Dosis nachzuholen.

##### Besondere Patientengruppen

##### Leberfunktionsstörung

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ohne Leber-GvHD ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) ohne Leber-GvHD wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) wird keine Dosisanpassung bei der Anwendung von Belumosudil empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

##### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  ml/min) wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Es liegen keine Daten für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Dialyse vor (siehe Abschnitt 5.2). Patienten sollten während der Behandlung mit Belumosudil hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit sorgfältig überwacht werden.

##### Ältere Patienten ( $\geq 65$ Jahre)

Für ältere Patienten werden keine zusätzlichen Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von REZUROCK bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

##### Art der Anwendung

Zur oralen Einnahme.

Die Filmtabletten sind täglich etwa zur gleichen Tageszeit unzerkaut mit Wasser zu einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

### 4.3 Gegenanzeigen

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ohne Leber-GvHD (siehe Abschnitt 5.2).

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Belumosudil der Schwangerschaftsstatus erhoben werden und sie müssen während der Behandlung mit Belumosudil und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis von Belumosudil eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.

Falls während der Behandlung mit Belumosudil eine Schwangerschaft eintritt, muss eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung unter sorgfältiger Beratung hinsichtlich der möglichen Risiken für den Fetus durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.6). Die Patientin muss über das potenzielle Risiko für den Fetus informiert werden.

##### Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Belumosudil darauf hingewiesen werden, dass ihre Partnerinnen eine Schwangerschaft vermeiden sollten und es potenzielle Risiken für den Fetus gibt.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Belumosudil und für eine Woche nach der letzten Dosis von Belumosudil eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

##### Stillzeit

Das Stillen sollte während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis von Belumosudil ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.6).

##### Fertilität

Basierend auf testikulären Befunden und Auswirkungen auf Spermien, die in Tierstudien an Ratten und Hunden beobachtet wurden, kann Belumosudil die männliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6).

##### Hepatotoxizität

In klinischen Studien mit Belumosudil wurden Erhöhungen der Leberfunktionswerte beobachtet, die im Allgemeinen früh während der Behandlung auftraten, wobei die Häufigkeit im weiteren Verlauf abnahm (siehe Abschnitt 4.8). Vor Behandlungsbeginn müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden und die Leberwerte sind mindestens monatlich während der Behandlung zu überwachen, die Dosis muss bei Toxizitäten mit Grad  $\geq 2$  angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

##### CYP3A4- und P-gp-Substrate

Belumosudil ist ein Inhibitor von sowohl CYP3A4 als auch P-gp. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit Arzneimitteln, die Substrate von sowohl CYP3A4 als auch P-gp sind (z. B. Tacrolimus, Sirolimus), kann zu einem Anstieg ihrer Konzentrationen führen (siehe Abschnitt 4.5).

Infolgedessen können Dosisanpassungen gemäß der jeweiligen Fachinformation erforderlich sein. Ein engmaschiges therapeutisches Drug-Monitoring wird bis zum Erreichen des Steady State empfohlen.

##### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Wirkung von CYP3A-Induktoren auf Belumosudil

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen Rifampicin (ein starker CYP3A4-Induktor) verringerte die  $C_{max}$  von Belumosudil um 59 % und die AUC um 72 %. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampin [Rifampicin], Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) mit Belumosudil kann die Exposition von Belumosudil verringern und damit die Wirksamkeit reduzieren. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen. Falls eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, sollte die Dosis von Belumosudil auf 200 mg zweimal täglich erhöht werden. Es wird empfohlen, die Belumosudil-Dosis von 200 mg einmal täglich innerhalb eines Tages nach der letzten Anwendung des starken CYP3A4-Induktors wieder aufzunehmen.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Induktoren, z. B. Efavirenz, wird ein geringerer Effekt auf Belumosudil im Vergleich zu starken CYP3A4-Induktoren erwartet. Die gleichzeitige Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Induktoren mit Belumosudil kann die Exposition von Belumosudil verringern. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

##### Wirkung von Protonenpumpenhemmern auf Belumosudil

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Rabeprazol verringerte die  $C_{max}$  von Belumosudil um 87 % und die AUC um 80 %. Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen Omeprazol verringerte die  $C_{max}$  von Belumosudil um 68 % und die AUC um 47 %. Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern mit Belumosudil kann die Exposition von Belumosudil verringern und damit die Wirksamkeit reduzieren. Daher sollte die Dosis von Belumosudil auf 200 mg zweimal täglich erhöht werden.

##### Wirkung anderer magensäurereduzierender Wirkstoffe auf Belumosudil

Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit anderen magensäurereduzierenden Wirkstoffen (z. B. H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und Antazida) als Protonenpumpenhemmern kann die Exposition von Belumosudil verringern. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Es wird empfohlen, Belumosudil 2 Stunden vor oder 12 Stunden nach dem magensäurereduzierenden Wirkstoff einzunehmen.

##### Wirkung von Belumosudil auf andere Arzneimittel

Belumosudil ist ein OATP1B1- und BCRP-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil (200 mg einmal täglich) erhöhte die AUC und  $C_{max}$  von Rosuvastatin (Substrat von OATP1B1 und BCRP) um das 4,4-fache bzw. 3,6-fache. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit OATP1B1- und BCRP-Substraten, bei denen Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Toxizitäten führen können, wird nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis der OATP1B1- und BCRP-Substrate entsprechend der jeweiligen Produktinformation verringert werden.

Belumosudil ist ein P-gp-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil (200 mg einmal täglich) erhöhte die AUC und  $C_{max}$  von Dabigatran (Substrat von P-gp) um das 2,1-fache bzw. 2,4-fache. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit P-gp-Substraten, bei denen kleine Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Toxizitäten führen können, wird nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis der P-gp-Substrate entsprechend der jeweiligen Produktinformation verringert werden.

Belumosudil ist ein UGT1A1-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil (200 mg einmal täglich) mit Raltegravir (Substrat von UGT1A1) verringerte die Exposition gegenüber Raltegravir-Glucuronid um 40 %. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit empfindlichen Substraten von UGT1A1, bei denen kleine Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Toxizitäten führen können, ist nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis der UGT1A1-Substrate gemäß der jeweiligen Produktinformation reduziert werden.

##### CYP1A2-, CYP2C19- und CYP3A4-Substrate

*In-vitro*-Befunde haben gezeigt, dass Belumosudil ein reversibler und zeitabhängiger Inhibitor von CYP1A2 und CYP3A4/5 sowie ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP2C19 ist.

Eine klinische Hemmung dieser CYP-Enzyme in Gegenwart von Belumosudil kann bei der empfohlenen Dosis von 200 mg einmal täglich nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit empfindlichen Substraten dieser Enzyme, bei denen kleine Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Toxizitäten führen können, wird nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Substratdosis gemäß der jeweiligen Produktinformation reduziert werden.

##### Tacrolimus und Sirolimus

Belumosudil ist ein Inhibitor von sowohl CYP3A4 als auch P-gp. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit Arzneimitteln, die Substrate von sowohl CYP3A4 als auch P-gp sind (z. B. Tacrolimus, Sirolimus), kann zu einem signifikanten Anstieg ihrer Konzentrationen führen. Ein engmaschiges therapeutisches Drug-Monitoring wird

bis zum Erreichen des Steady State empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Belumosudil und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis von Belumosudil eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Belumosudil und für eine Woche nach der letzten Dosis von Belumosudil eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

##### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Belumosudil bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). REZUROCK ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Anwendung von REZUROCK wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Belumosudil/Metaboliten in die Muttermilch von Tieren oder Menschen übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Stillen ist während der Behandlung mit REZUROCK (siehe Abschnitt 4.3) und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

##### Fertilität

Es liegen keine Daten am Menschen vor, um mögliche Auswirkungen von Belumosudil auf die Fertilität von Frauen und Männern zu bestimmen.

Studien zur Toxizität mit wiederholter Gabe von Belumosudil bei Ratten zeigten unerwünschte Wirkungen der allgemeinen Toxizität, die sich in niedrigem Körpergewicht manifestieren und zu einer Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität führen können (siehe Abschnitt 5.3).

Basierend auf testikulären Befunden und Auswirkungen auf Spermien, die in Tierstudien beobachtet wurden, kann Belumosudil die männliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

REZUROCK hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es kann Ermüdung oder Schwindel verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei Patienten entsprechende Symptome auftreten, wird das

Führen eines Fahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen nicht empfohlen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Ermüdung (20,2%), Diarrhö (12,8%), Übelkeit (11,7%), Kopfschmerzen (10,6%), Erbrechen (8,5%) und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) (7,4%), erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) (5,3%) und erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (GGT) (4,3%).

Die häufigste Nebenwirkung Grad 3 oder 4 war Pneumonie, Hypoxie und Diarrhö (je 2,1%).

Schwerwiegende Nebenwirkungen waren Pneumonie (2,1%) und Zellulitis, Dickdarminfektion, periorbitale Zellulitis, Staphylokokken-Bakteriämie, Infektion der oberen Atemwege, Hypoxie, Lungenembolie, Diarrhö, Übelkeit, Zungendysplasie, Erbrechen und Multiorganfunktionsyndrom (je 1,1%).

Die häufigste Nebenwirkung, die zum Abbruch der Behandlung führte, war Übelkeit (2,1%).

Nebenwirkungen, die zu einer Dosisunterbrechung führten, traten bei 14,9% der Patienten auf und umfassten Übelkeit (2,1%) sowie Gastroenteritis, Dickdarminfektion, periorbitale Zellulitis, Pneumonie, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Blut, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhtes Procalcitonin, Diarrhö, Erbrechen, Ermüdung, Lungenembolie, Neutropenie, Arthralgie, periphere Neuropathie und bullöse Dermatitis (je 1,1%).

Langzeitdaten zur Sicherheit über 12 Monate hinaus zeigten, dass bei 13,8% der Patienten in der Gruppe mit 200 mg einmal täglich mindestens eine Nebenwirkung auftrat. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Diarrhö (4,3%), Infektionen der oberen Atemwege (2,1%), Übelkeit (2,1%) und Gewichtsverlust (2,1%).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 zeigt die Häufigkeitskategorie der Nebenwirkungen, die in allen offenen klinischen Studien mit Belumosudil 200 mg einmal täglich bei 94 Patienten berichtet wurden. Die mediane Behandlungsdauer betrug 9,18 Monate (Bereich 0,46 bis 83,75 Monate).

Die Häufigkeit ist nach den folgenden Kriterien definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 2.

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Erhöhte Leberenzymwerte

AST, ALT und GGT stiegen innerhalb des ersten Monats der Behandlung mit Belumosudil an, danach nahm die Häufigkeit ab. Empfohlene Dosisanpassungen nach erhöhten Leberenzymwerten, siehe Abschnitt 4.2. Zur empfohlenen Überwachung der Leberenzymwerte, siehe Abschnitt 4.4.

Tabelle 2: Nebenwirkungen

| Nebenwirkungen                                      | Alle Schweregrade<br>Häufigkeitskategorie | Alle Grade<br>(%) | Grad 3-4<br>(%) |
|---|---|-------------------|-----------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>      |   |                   |                 |
| Infektion der oberen Atemwege                       | Häufig                                    | 4 (4,3)           | 0               |
| Pneumonie   | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 2 (2,1)         |
| Zellulitis  | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 1 (1,1)         |
| Gastroenteritis                                     | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 0               |
| Dickdarminfektion                                   | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 0               |
| Nasopharyngitis                                     | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 0               |
| Periorbitale Zellulitis                             | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 0               |
| Sinusitis   | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 1 (1,1)         |
| Staphylokokken-Bakteriämie                          | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 0               |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> |   |                   |                 |
| Anämie  | Häufig                                    | 3 (3,2)           | 0               |
| Neutropenie   | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 1 (1,1)         |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>                       |   |                   |                 |
| Hypothyreose  | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 0               |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>        |   |                   |                 |
| Appetit vermindert                                  | Häufig                                    | 6 (6,4)           | 1 (1,1)         |
| Hyperglykämie                                       | Häufig                                    | 4 (4,3)           | 0               |
| Hypophosphatämie                                    | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 0               |
| Hyperlipidämie                                      | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 0               |

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle 2

| Nebenwirkungen  | Alle Schweregrade<br>Häufigkeitskategorie | Alle Grade<br>(%) | Grad 3–4<br>(%) |
|---|---|-------------------|-----------------|
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                               |   |                   |                 |
| Kopfschmerzen   | Sehr häufig                               | 10 (10,6)         | 0               |
| Periphere Neuropathie   | Häufig                                    | 4 (4,3)           | 0               |
| Schwindelgefühl   | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 0               |
| Parästhesie   | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 0               |
| Migräne   | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 0               |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>  |   |                   |                 |
| Hypertonie  | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 1 (1,1)         |
| Hypotonie   | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 1 (1,1)         |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   |   |                   |                 |
| Dyspnoe   | Häufig                                    | 6 (6,4)           | 1 (1,1)         |
| Husten  | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 0               |
| Hypoxie   | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 2 (2,1)         |
| Lungenembolie   | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 1 (1,1)         |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |   |                   |                 |
| Übelkeit  | Sehr häufig                               | 11 (11,7)         | 1 (1,1)         |
| Diarrhö   | Sehr häufig                               | 12 (12,8)         | 2 (2,1)         |
| Erbrechen   | Häufig                                    | 8 (8,5)           | 1 (1,1)         |
| Obstipation   | Häufig                                    | 5 (5,3)           | 1 (1,1)         |
| Abdominalschmerz  | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 0               |
| Bauch aufgetrieben  | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 0               |
| Abdominale Beschwerden  | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 0               |
| Zungendysplasie   | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 0               |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>               |   |                   |                 |
| Pruritus  | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 0               |
| Ausschlag   | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 0               |
| Bullöse Dermatitis  | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 0               |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>       |   |                   |                 |
| Rückenschmerzen   | Häufig                                    | 3 (3,2)           | 0               |
| Muskelspasmen   | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 0               |
| Arthralgie  | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 0               |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |   |                   |                 |
| Ermüdung  | Sehr häufig                               | 19 (20,2)         | 1 (1,1)         |
| Peripheres Ödem   | Häufig                                    | 3 (3,2)           | 0               |
| Fieber  | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 0               |
| Unwohlsein  | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 0               |
| Lokalisiertes Ödem  | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 0               |
| Multiorgandysfunktionssyndrom                                       | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 1 (1,1)         |
| Schwellung  | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 0               |
| <b>Untersuchungen</b>   |   |                   |                 |
| Aspartat-Aminotransferase erhöht                                    | Häufig                                    | 7 (7,4)           | 1 (1,1)         |
| Alanin-Aminotransferase erhöht                                      | Häufig                                    | 5 (5,3)           | 1 (1,1)         |
| Gamma-Glutamyltransferase erhöht                                    | Häufig                                    | 4 (4,3)           | 1 (1,1)         |
| Gewicht erniedrigt  | Häufig                                    | 3 (3,2)           | 0               |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht                               | Häufig                                    | 3 (3,2)           | 0               |
| Kreatinin-Phosphokinase im Blut erhöht                              | Häufig                                    | 3 (3,2)           | 1 (1,1)         |
| Thrombozytenzahl erniedrigt   | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 0               |
| Kreatinin im Blut erhöht  | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 0               |
| Lymphozytenzahl erniedrigt  | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 0               |
| Zahl weißer Blutkörperchen erniedrigt                               | Häufig                                    | 2 (2,1)           | 1 (1,1)         |
| Konjugiertes Bilirubin erhöht                                       | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 0               |
| Procalcitonin erhöht  | Häufig                                    | 1 (1,1)           | 0               |

**Hämatologische Reaktionen**

Anämie (alle Schweregrade) trat bei 12,5 % der Patienten auf und Anämie Grad  $\geq 3$  trat bei 4,2 % der Patienten auf. In der gepoolten Analyse zeigten sich keine konsistenten Unterschiede in der Zeitspanne bis zum ersten Auftreten einer Anämie zwischen den Dosisgruppen. Die höchste Inzidenz einer Anämie zeigte sich zwischen 3 und < 6 Monaten. Das einzige Ereignis einer schwerwiegenden Neutropenie trat an Tag 253 auf, d. h. etwa 8 Monate nach Behandlungsbeginn mit Belumosudil. Siehe Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen in Abschnitt 4.2.

**Nierenfunktionsstörung**

Es gab keine Unterschiede in der Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten mit leichter und mittelschwerer cGvHD, wenn diese basierend auf normaler Nierenfunktion sowie leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ausgewertet wurden. Bei Patienten mit schwerer cGvHD wurde eine höhere Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung beobachtet im Vergleich zu leichter Nierenfunktionsstörung und normaler Nierenfunktion.

**Kinder und Jugendliche**

Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Jugendlichen vor. Insgesamt erhielten drei jugendliche Patienten Belumosudil (2 in der Gruppe mit 200 mg einmal täglich und 1 in der Gruppe mit 200 mg zweimal täglich) in der Studie KD025-213. Aus dem Post-Marketing-Setting und dem Compassionate-Use-Programm haben 112 Jugendliche eine Behandlung mit Belumosudil erhalten und Informationen zur Sicherheit berichtet. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit (4,6 %) und Kopfschmerzen (2,8 %). Das Sicherheitsprofil von Belumosudil bei pädiatrischen Patienten (im Alter von  $\geq 12$  Jahre) mit cGvHD war hinsichtlich Art, Beschaffenheit und Schweregrad mit dem bekannten Sicherheitsprofil bei erwachsenen Patienten vergleichbar.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland  
Bundesinstitut für Arzneimittel und  
Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich  
Bundesamt für Sicherheit im  
Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
A-1200 Wien  
Fax: +43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at>

#### 4.9 Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot zur Behandlung einer Überdosierung mit Belumosudil bekannt. Einzeldosen von bis zu 1.000 mg wurden bei gesunden Probanden mit vertretbarer Verträglichkeit angewendet. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und alle geeigneten unterstützenden Maßnahmen müssen sofort ergriffen werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA48.

##### Wirkmechanismus

Belumosudil ist ein selektiver Rho-assoziiertes Coiled-Coil-Proteinkinase-2 (ROCK2)-Inhibitor, der die Signalübertragung in der zellulären Immunfunktion und in den fibrotischen Signalwegen vermittelt.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

###### Kardiale Elektrophysiologie

Bei einer 2,2-fachen maximalen Exposition der zugelassenen empfohlenen Dosis, verlängert Belumosudil das QT-Intervall nicht in klinisch relevantem Ausmaß.

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

###### Studie KD025-213

Die Studie KD025-213 war eine offene, multizentrische Phase-2-Studie mit Belumosudil zur Behandlung von Patienten mit cGvHD. Die Intent-to-Treat (ITT)-Population der Erwachsenen umfasste 156 Patienten. Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter waren für die Studie geeignet, wenn sie 2 bis 5 vorherige systemische Therapielinien erhalten hatten und eine zusätzliche Therapie benötigten. Geeignete Patienten erhielten vor Aufnahme in die Studie zwei Wochen lang eine stabile Dosis Kortikosteroide. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten Belumosudil oral in einer Dosierung von 200 mg einmal täglich oder 200 mg zweimal täglich.

Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn die Thrombozytenzahl  $< 50 \times 10^9/l$ , die absolute Neutrophilenzahl  $< 1,5 \times 10^9/l$ , AST oder ALT  $> 3 \times ULN$ , Gesamtbilirubin  $> 1,5 \times ULN$ , QTc(F)  $> 480$  ms, eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder FEV1  $\leq 39$  % betrug.

Belumosudil wurde zu fortgeführten Standardtherapien für cGvHD verabreicht, wie Kortikosteroiden, Calcineurin-Inhibitoren (CNI, Ciclosporin oder Tacrolimus), Sirolimus, ECP und/oder topische oder inhalative Therapien gemäß Leitlinien der Behandlungseinrichtung, sofern bei Studieneintritt eine stabile Dosis/ein stabiler Behandlungsplan vorlag. Vorübergehende Erhöhungen der Kortikosteroid-Dosis (bis zu 1 mg/kg/Tag Prednison-Äquivalent) für bis zu 6 Wochen waren bei einem cGvHD-Schub erlaubt. Eine erhöhte Kortikosteroid-Dosis für mehr als 6 Wochen oder mehr als 2 Schubepisoden der cGvHD wurden als Therapieversagen betrachtet, ebenso wie die Einleitung einer neuen systemischen Therapie für cGvHD.

Bei den erwachsenen Patienten, die in den 200 mg einmal täglich Behandlungsarm aufgenommen wurden (N = 78), betrug das mediane Alter 53 Jahre (Bereich 21 bis 77 Jahre), 63 % waren männlich und 85 % waren kaukasischer Abstammung. Die Mehrheit der Patienten (73 %) wies eine schwere cGvHD-Erkrankung auf, wobei 81 % der Patienten refraktär gegenüber ihrer letzten systemischen Therapie vor Studieneintritt waren. Die bei Studienbeginn betroffenen Organe waren Haut (82 %), Gelenke/Faszien (77 %), Augen (73 %), Lunge (35 %), Mundschleimhaut (53 %), Ösophagus (30 %), oberen Gastrointestinaltrakt (18 %), unterer Gastrointestinaltrakt (9 %) und Leber (13 %). Bei 51 % der Patienten waren vier oder mehr Organe betroffen. Die am häufigsten eingesetzten systemischen Begleittherapien, die die Patienten an Tag 1 des Zyklus 1 in der Studie KD025-213 erhielten, waren Kortikosteroide, Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus oder Ciclosporin), Sirolimus, MMF und ECP. Die mediane Anzahl vorangegangener systemischer cGvHD-Therapielinien betrug 3,0. In die Studie wurden auch 2 jugendliche Patienten im Alter von 12 und 13 Jahren in den Behandlungsarm mit 200 mg einmal täglich aufgenommen.

Der primäre Wirksamkeitseckpunkt der Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) wurde definiert als der Anteil der Probanden, die entweder ein vollständiges Ansprechen (CR [Rückbildung aller Manifestationen in jedem Organ oder jeder Lokalisation]) oder ein teilweises Ansprechen (PR [Verbesserung in mindestens einem Organ oder einer Lokalisation ohne Progression in einem anderen Organ oder einer anderen Lokalisation]) bei einer beliebigen Ansprecheurteilung nach Baseline gemäß den Kriterien des NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGvHD

von 2014 erreichten. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Dauer des Ansprechens und die Zeitspanne bis zum Ansprechen. Das Ansprechen, einschließlich vollständigen Ansprechens, wurde in allen betroffenen Organen erreicht (Haut, Augen, Mundschleimhaut, Ösophagus, oberer Gastrointestinaltrakt, unterer Gastrointestinaltrakt, Leber, Lunge und Gelenke/Faszien). Die Gesamtansprechrate (ORR) und die Ergebnisse der wichtigsten sekundären Endpunkte sind in Tabelle 3 dargestellt.

Siehe Tabelle 3.

##### Kinder und Jugendliche

Insgesamt wurden 3 jugendliche Patienten in den interventionellen klinischen Studien mit 200 mg Belumosudil einmal täglich behandelt und bei diesen Patienten wurde ein Ansprechen auf Belumosudil beobachtet. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Belumosudil bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren wird durch Erkenntnisse aus der Studie KD025-213 gestützt.

In der Studie KD025-213 wurden zwei jugendliche Patienten mit 200 mg Belumosudil einmal täglich behandelt. Einer von ihnen erreichte ein teilweises Ansprechen. Der Ansprechende zeigte eine Zeitspanne bis zum Ansprechen (TTR) von 53 Tagen und eine Ansprechdauer (DOR) von 820 Tagen.

Basierend auf pharmakokinetischen Modellvorhersagen wird erwartet, dass die Wirksamkeit und Sicherheit bei Jugendlichen und erwachsenen Patienten ähnlich sind.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Belumosudil eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. für Infor-

**Tabelle 3: Höchste Gesamtansprechrate und weitere Wirksamkeitsergebnisse, ITT-Population der Erwachsenen**

| Variable  | Belumosudil<br>200 mg einmal täglich<br>(N = 78) |
|---|--|
| Gesamtansprechrate (ORR) (%)                                  | 73,1   |
| 95 %-KI der ORR (%)   | 61,8; 82,5                                       |
| Vollständiges Ansprechen (%)                                  | 5,1  |
| Teilweises Ansprechen (%)                                     | 67,9   |
| ORR nach 6 Monaten (%)  | 43,6   |
| 95 %-KI der ORR nach 6 Monaten (%)                            | 32,4; 55,3                                       |
| #K-M Dauer des Ansprechens (primär), median, Wochen (95 %-KI) | 23,9 (11,43; 50,43)                              |
| Zeitspanne bis zum Ansprechen, median, Wochen (Bereich)       | 4,43 (3,7; 80,1)                                 |

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; ORR = Gesamtansprechrate; K-M = Kaplan-Meier; NE = nicht erreicht; ITT = Intent-to-Treat

Hinweis: Datenerhebungsstichtag: 02. September 2022

Hinweis: Das zweiseitige, exakte KI der ORR wurde nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Hinweis: Für die Dauer des Ansprechens und die Zeitspanne bis zum Ansprechen wurde die Population der Ansprecher verwendet. Die Prozentsätze wurden auf Basis der ITT-Population berechnet.

# Die Dauer des Ansprechens (primär) ist definiert als die Zeit vom ersten Ansprechen bis zur Verschlechterung vom besten Ansprechen (z.B. CR zu PR oder PR-LR), dem Beginn einer neuen systemischen Behandlung oder dem Tod.

ORR-definiert als der Anteil der Probanden, die ein vollständiges Ansprechen (CR) oder ein teilweises Ansprechen (PR) zu irgendeinem Zeitpunkt ohne neue systemische Behandlung für cGvHD gemäß den Kriterien des NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGvHD von 2014 erreichten, bewertet durch die Prüfarzte.

mationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“  
Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die mediane  $t_{max}$  von Belumosudil betrug in allen Studien etwa 3 Stunden. Nach einer oralen Einzeldosis von 200 mg Belumosudil betrug die mittlere absolute Bioverfügbarkeit (% Variationskoeffizient) 64 % (17 %).

### Auswirkungen von Nahrungsmitteln

Bei gesunden Probanden erhöhte die Anwendung einer Einzeldosis von 200 mg Belumosudil zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit (800 bis 1.000 Kilokalorien, wobei etwa 50 % des Gesamtkaloriengehalts der Mahlzeit aus Fett stammten) die  $C_{max}$  von Belumosudil auf das 2,25-Fache und die AUC auf das 2-Fache im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand. Die mediane  $t_{max}$  verzögerte sich um 0,5 Stunden.

Basierend auf populationsbasierten pharmakokinetischen (PK) Modellen betrug die mittlere AUC im Steady State (Variationskoeffizient) bei Patienten mit cGvHD, die 200 mg einmal täglich mit Nahrung erhielten, 18.800 (33 %) h•ng/ml; die mittlere  $C_{max}$  im Steady State betrug 2.230 (31 %) ng/ml. Bei einmal täglicher Verabreichung wurden Steady-State-Konzentrationen von Belumosudil mit einem Akkumulationsverhältnis von 1,2 erreicht.

### Verteilung

Basierend auf populationsbasierten pharmakokinetischen (PK) Modellen wurde die Pharmakokinetik durch ein Zwei-Kompartiment-Modell mit einer mittleren Verteilungshalbwertszeit von 1,57 Stunden (78 %) beschrieben. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen (Variationskoeffizient) von Belumosudil im zentralen Kompartiment betrug 35,8 l (93 %). In *In-vitro*-Untersuchungen betrug die Bindung an humanes Serumalbumin 99,9 % und die Bindung an humanes  $\alpha$ 1-saures Glykoprotein 98,6 %.

### Biotransformation

Basierend auf *In-vitro*-Beurteilung war CYP3A4 die maßgebliche CYP-Isoform, die für den Metabolismus von Belumosudil verantwortlich war, wobei CYP2C8, CYP2D6 und UGT1A9 in geringerem Maße dazu beitragen.

### Elimination

Die Ergebnisse der populationsbasierten pharmakokinetischen (PK) Modelle bei Patienten mit cGvHD zeigten eine mittlere Eliminationshalbwertszeit (Variationskoeffizient, CV) von Belumosudil von 32,9 Stunden (15 %). Die mittlere scheinbare Clearance

(% CV) von Belumosudil bei Patienten betrug 12,5 l/h (38 %).

Die Ergebnisse der humanen Massenbilanz-Studie zeigten, dass die fäkale Ausscheidung der Haupteliminationsweg ist (85 % der Dosis). Von der in den Fäzes wiedergefundenen Dosis waren 30 % unverändertes Belumosudil. Weniger als 5 % der Dosis wurden im Urin wiedergefunden.

### Linearität/Nichtlinearität

Die Exposition gegenüber Belumosudil ( $C_{max}$  und AUC) scheint im Dosisbereich von 20 bis 500 mg einmal täglich etwas mehr als dosisproportional zu sein, bei gesunden Probanden jedoch weniger als dosisproportional für Dosen über 500 mg. Bei Patienten mit cGvHD ist der Expositionsanstieg zwischen 200 und 400 mg annähernd proportional.

### Besondere Patientengruppen

Basierend auf populationsbasierten pharmakokinetischen (PK) Analysen wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Belumosudil hinsichtlich Alter (20 bis 77 Jahre), ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht oder Gewicht (38,6 bis 143 kg) beobachtet.

### Nierenfunktionsstörung

Basierend auf populationsbasierten pharmakokinetischen (PK) Analysen wurden bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Belumosudil beobachtet. Schwere Nierenfunktionsstörungen wurden nicht untersucht.

### Leberfunktionsstörung

Nach einer Einzeldosis von 200 mg Belumosudil sind die Veränderungen der Belumosudil-Exposition bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Leberfunktionsstörung, basierend auf dem Child-Pugh-Score ohne Leber-GvHD, im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion in Tabelle 4 dargestellt.

Siehe Tabelle 4.

### Kinder und Jugendliche

Bei drei jugendlichen Patienten, von denen begrenzte pharmakokinetische Daten verfügbar waren, wurden keine Hinweise auf pharmakokinetische Unterschiede beobachtet.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit wiederholter Gabe wurde eine Toxizität bei durchschnittlichen Plasmakonzentrationen von Belumosudil beobachtet, die unter oder ähnlich der zu erwartenden humanen Exposition lagen. In den Studien zur Reproduktionstoxizität wurde die Toxizität unterhalb der zu erwartenden humanen Exposition beobachtet.

*In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Sicherheitspharmakologie oder Genotoxizität lassen keine Hinweise auf besondere Gefahren für den Menschen erkennen.

### Toxizität bei wiederholter Gabe

In Studien mit wiederholter oraler Gabe bei Ratten und Hunden wurden in einer oder beiden Spezies folgende unerwünschte Wirkungen beobachtet: Toxizitäten im Gastrointestinaltrakt (Emesis, weicher Stuhl und/oder abnorme schwarze Stuhlbestandteile, verstärkte Salivation), in der Leber (erhöhte Leberenzyme, Hypertrophie/erhöhtes Organgewicht und Cholestase/Entzündung), in der Niere (erhöhter Blutharnstoff, tubuläre Veränderungen, Pigmentierung, intrazelluläre Proteintropfen im Epithel), im hämolymphatischen System (regenerative Anämie, Lymphozytendepletion in Milz und Thymus) und im Reproduktionssystem.

### Beeinträchtigung der Fertilität

Bei männlichen Ratten und Hunden wurden Toxizitäten beobachtet, die ein verringertes Gewicht von Nebenhoden und Hoden umfassten, verbunden mit abnormen Spermienbefunden wie multifokaler bilateraler Spermatozoendegeneration in Nebenhoden und Hoden sowie multinukleären Spermatozoen in den Hoden, reduzierter Motilität und Anzahl der Spermien. In den Studien mit wiederholter Verabreichung waren diese Veränderungen bei Hunden reversibel, bei Ratten jedoch nicht vollständig reversibel.

Bei weiblichen Ratten wurde ein verringertes Uterusgewicht beobachtet, das mit einer Uterus-/Zervixhypoplasie und einer verminderten Follikelentwicklung in den Ovarien korrelierte, was mit einer nachteiligen Reduktion des Körpergewichts in Zusammenhang stand. Diese Veränderungen waren reversibel.

### Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Bei weiblichen Ratten (behandelt mit Belumosudil oder unbehandelt, aber verpaart mit behandelten Männchen) wurden unerwünschte Auswirkungen beobachtet, ein-

**Tabelle 4: Auswirkung verschiedener Schweregrade der Leberfunktionsstörung auf die Exposition von Belumosudil**

| Kategorie der Leberfunktionsstörung | Veränderungen der Belumosudil-Exposition bei Patienten mit Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion |                    |                       |                    |
|-------------------------------------|---|--------------------|-----------------------|--------------------|
|                                     | Gesamtkonzentrationen (frei + gebunden)   |                    | Freie Konzentrationen |                    |
|                                     | $C_{max}$   | AUC                | $C_{max}$             | AUC                |
| Leicht (Child-Pugh A)               | 1,2-facher Anstieg  | 1,4-facher Anstieg | Abnahme um 14 %       | Abnahme um 19 %    |
| Mittel (Child-Pugh B)               | Abnahme um 6 %  | 1,5-facher Anstieg | Abnahme um 12 %       | 1,4-facher Anstieg |
| Schwerwiegend (Child-Pugh C)        | 1,3-facher Anstieg  | 4,2-facher Anstieg | 5,4-facher Anstieg    | 16-facher Anstieg  |

schließlich erhöhter prä- oder postimplantärer Verluste, verminderter Anzahl lebensfähiger Embryonen und fetaler Missbildungen wie Fehlen von Anus und Schwanz, Omphalozele und Kuppelschädel.

Bei Kaninchen wurden maternale Toxizität und embryo-fetale Entwicklungseffekte beobachtet (einschließlich Spontanaborts, erhöhten postimplantären Verlusts, verminderten Prozentsatzes lebender Feten sowie verminderten fetalen Körpergewichts und skelettaler/äußerer Missbildungen).

#### Karzinogenität

Bei transgenen Mäusen wurden keine kanzerogenen Wirkungen berichtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Hypromellose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Hochdisperses Siliciumdioxid

#### Tablettenüberzug

Polyvinylalkohol (E 1203)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol (E 1521)  
Talkum (E 553b)  
Eisen(III)-hydroxi-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hochdichte Polyethylen(HDPE)-Flaschen mit kindergesichertem Polypropylenverschluss und Kieselgel-Trockenmittel.

Packungsgröße: 28 oder 30 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
24. März 2026

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

#### Deutschland

Verschreibungspflichtig.

#### Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

## 12. KONTAKTDATEN

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

#### Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:  
Postfach 80 08 60  
D-65908 Frankfurt am Main  
Tel.: 0800 52 52 010  
[medinfo.de@sanofi.com](mailto:medinfo.de@sanofi.com)

#### Österreich

sanofi-aventis GmbH  
Turm A, 29. OG  
Wienerbergstraße 11  
A-1100 Wien  
Telefon: +43 1 80 185-0

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

