



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-105764639-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente N° EX-2023-105764639-APN-DGA#ANMAT; y

CONSIDERANDO:

Que por las actuaciones referidas en el VISTO la firma Sanofi Aventis Argentina S.A. solicitó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial REZUROCK, ingrediente farmacéutico activo BELUMOSUDIL, a los fines de su importación a la República Argentina; indicado para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped crónica en adultos y niños a partir de los 12 años, luego del tratamiento con al menos dos líneas previas de terapia sistémica.

Que el artículo 1° de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que en su artículo 2° establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos / especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos, el artículo 9° de la Ley N° 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor”.

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la documentación presentada en el expediente fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que teniendo en cuenta los informes de las áreas técnicas, la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) emitió su informe (IF-2024-46999593-APN-DERM#ANMAT), en el que hace saber que, luego del análisis de los antecedentes presentados por la firma, se puede concluir que el producto presenta un balance beneficio-riesgo favorable, por lo que sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal REZUROCK “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la autorización de esta especialidad medicinal en las condiciones clínicas particulares, encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales está indicada.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por el Decreto N° 1490/92, las prescripciones de la Ley N° 16.463 y las características especiales del IFA BELUMOSUDIL, corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales al producto REZUROCK, de acuerdo a lo previsto por la Disposición ANMAT N° 4622/12.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar su eficacia y seguridad, resulta adecuado otorgar su inscripción en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) que fue aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo del INAME en su informe agregado en el orden 53 (IF-2024-33523274-APN-INAME#ANMAT).

Que el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) agregado en el anexo 9 del archivo embebido en el orden 3 (IF-2023-106522925-APN-DGA#ANMAT), fue evaluado y considerado adecuado por la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, fueron convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, han tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º: Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial REZUROCK, ingrediente farmacéutico activo BELUMOSUDIL que será elaborada en Estados Unidos en UPM Pharmaceuticals - 501 Fifth Street, Bristol, TN 37620 Estados Unidos.

ARTÍCULO 2º: Acéptanse los textos de los Proyectos de rótulos según constan en los documentos IF-2024-49853560-APN-DERM#ANMAT y IF-2024-49853416-APN-DERM#ANMAT; proyecto de prospecto según consta en el documento IF-2024-49853862-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente según consta en el documento IF-2024-49853688-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º: Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los Datos Identificatorios Característicos de la Especialidad Medicinal autorizados en la presente disposición.

ARTÍCULO 4º: En los rótulos, prospecto e información para el paciente autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°” y “AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 5º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un (1) año, contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 6º: Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTÍCULO 7º: En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad) a esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo amerite, podrá proceder a la cancelación del Certificado en los términos del artículo 8º de la Ley N° 16.463.

ARTÍCULO 8º: Establécese que la firma Sanofi Aventis Argentina S.A. deberá cumplir con el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) aprobado por la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, según lo señalado en el Considerando de la presente. Los resultados deberán presentarse ante la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos.

ARTÍCULO 9º: Incorpórase el producto REZUROCK de la firma Sanofi Aventis Argentina S.A. al Sistema

Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTÍCULO 10: Establécese que, en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 11: Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Notifíquese al interesado. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A.

Legajo N°: 7189.

2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: REZUROCK.

Nombre/s genérico/s: BELUMOSUDIL.

Concentración/es: Cada Comprimido recubierto contiene 200 mg de belumosudil (equivalente a 242,5 mg de mesilato de belumosudil).

Forma/s farmacéutica/s: Comprimido Recubierto.

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

200 mg de belumosudil (equivalente a 242,5 mg de mesilato de belumosudil).

Excipientes: Mesilato de belumosudil 242,50 mg, Celulosa microcristalina 219,00 mg, Hipromelosa 25,00 mg, Croscarmelosa sódica 10,00 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,00 mg, Estearato de magnesio 2,50 mg, Recubrimiento: Opadry II (Amarillo 85F32410): Alcohol polivinílico (40% p/p), polietilenglicol(23,50% p/p), talco (20,20% p/p), dióxido de titanio (14,80% p/p) y óxido de hierro amarillo (1,50% p/p) 25,00 mg.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético.

Envase/s Primario/s: Frasco Plástico de Polietileno de alta densidad con tapa a prueba de niños.

Presentación: Envase conteniendo 30 Comprimidos recubiertos de 200 mg.

Contenido por unidad de venta: Envase conteniendo 30 Comprimidos recubiertos de 200 mg.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente, entre 15 °C a 30°C. Dispensar al paciente solo en el

envase original. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Vuelva a colocar la tapa de forma segura cada vez que la abra. No deseche el desecante.

Vías de administración: ORAL

Clasificación ATC: L04AA48.

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped crónica en adultos y niños a partir de los 12 años, luego del tratamiento con al menos dos líneas previas de terapia sistémica.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO de la forma farmacéutica y acondicionador primario: -

a) Elaborador:

Razón social: UPM Pharmaceuticals

Domicilio del establecimiento elaborador: 501 Fifth Street,Bristol, TN 37620 Estados Unidos.

b) Acondicionador secundario:

Razón social: UPM Pharmaceuticals y Pharma Packaging Solutions, LLC dba Tjoapack, LLC.

Domicilio del establecimiento acondicionador primario y secundario: 501 Fifth Street,Bristol, TN 37620 Estados Unidos. Y 341 JD Yarnell Industrial Parkway Clinton, TN 37716 Estados Unidos.

c) Control de calidad:

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad: Sanofi-Aventis Argentina S.A.

Domicilio del establecimiento de control de calidad: Tres Arroyos N° 329 U.F. 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, localidad de Haedo, Partido de Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina

País de Origen (donde se elabora): Estados Unidos.

País de Procedencia (desde donde importa): Estados Unidos.

País de Anexo I (donde se consume): Estados Unidos.

CONDICION DE EXPENDIO: Venta bajo receta archivada / AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

EX-2023-105764639- -APN-DGA#ANMAT

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.06.19 19:55:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.19 19:55:04 -03:00



Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PACIENTE

REZUROCK®
Belumosudil 200 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.

Conservar este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Utilice siempre REZUROCK® como su médico le ha indicado.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es REZUROCK® y para qué se utiliza?
2. Antes de usar REZUROCK®
3. ¿Cómo utilizar REZUROCK®?
4. Posibles efectos adversos
5. ¿Cómo debo conservar y mantener REZUROCK®?
6. Información adicional

1. ¿Qué es REZUROCK® y para qué se utiliza?

REZUROCK® es un medicamento que se utiliza para tratar a adultos y niños a partir de los 12 años con enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICH crónica) después de haber recibido al menos 2 tratamientos previos (tratamiento sistémico) que no funcionaron.

2. Antes de usar REZUROCK®

No use REZUROCK® si:

- es alérgico a Belumosudil o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si cree que puede ser alérgico o si no está seguro, hable con su médico antes de recibir REZUROCK®
- Está embarazada o cree que podría estarlo.

Informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:

- tienen problemas renales o hepáticos.
- está embarazada o planea quedarse embarazada. REZUROCK puede dañar al feto. Si puede quedarse embarazada, su médico le hará una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con REZUROCK. Informe a su médico si se queda embarazada o cree que podría estarlo durante el tratamiento con REZUROCK.
 - **Las mujeres** que puedan quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con REZUROCK y durante al menos 1 semana después de la última dosis.
 - **Los hombres** con parejas femeninas que puedan quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con REZUROCK y durante al menos 1 semana después de la última dosis.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si REZUROCK pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con REZUROCK ni durante al menos 1 semana después de la última dosis.



Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

REZUROCK puede afectar a la forma otros medicamentos funcionan, y otros medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona REZUROCK.

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de ellos para mostrarle a su médico y farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.

3. ¿Cómo usar REZUROCK?

- Tome REZUROCK exactamente como se lo indique su médico.
- No cambie su dosis ni deje de tomar REZUROCK sin hablar primero con su médico.
- Tomar REZUROCK 1 vez al día con una comida.
- Tome REZUROCK aproximadamente a la misma hora cada día.
- Trague los comprimidos de REZUROCK enteros con un vaso de agua.
- No corte, triture ni mastique los comprimidos de REZUROCK.
- Su médico le hará análisis de sangre para comprobar su hígado al menos 1 vez al mes durante el tratamiento con REZUROCK.
- Si se salta una dosis de REZUROCK, tómela tan pronto como se acuerde el mismo día. Tome su siguiente dosis de REZUROCK a su hora habitual al día siguiente. No tome dosis adicionales de REZUROCK para compensar una dosis olvidada.
- Si toma demasiado REZUROCK, llame a su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano inmediatamente.

4. Posibles efectos adversos

Los efectos secundarios más frecuentes de REZUROCK® incluyen:

- infecciones
- cansancio o debilidad
- náuseas
- diarrea
- dificultad para respirar
- tos
- hinchazón
- sangrado
- dolor de estómago (abdominal)
- dolor muscular u óseo
- dolor de cabeza
- presión arterial alta

Su médico puede cambiar su dosis de REZUROCK, interrumpir temporalmente o interrumpir permanentemente el tratamiento con REZUROCK si tiene ciertos efectos secundarios.

REZUROCK puede afectar a la fertilidad en hombres y mujeres. Hable con su médico si esto le preocupa. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de REZUROCK.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. ¿Cómo debo conservar y mantener REZUROCK®?

- Conserve REZUROCK a temperatura ambiente entre 15 °C a 30 °C.
- Conserve REZUROCK en su envase original. El frasco de REZUROCK contiene un paquete desecante para ayudar a mantener los comprimidos secos (protegerlos de la humedad). Mantenga el desecante en la botella.

Cierre firmemente el frasco de REZUROCK después de tomar la dosis.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el



envase.

6. Información adicional

Los comprimidos Recubiertos de REZUROCK® son para administración oral.

Cada comprimido recubierto contiene 200 mg (equivalente a 242,5 mg de mesilato de belumosudil).
Excipientes: celulosa microcristalina, hipromelosa, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

La película del comprimido está compuesta por alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de 200 mg es un comprimido alargado recubierto con película de color amarillo pálido con "KDM" grabado en bajorrelieve en un lado y "200" en el otro.

Frasco plástico de Polietileno de alta densidad con tapa a prueba de niños conteniendo 30 comprimidos recubierto de 200 mg

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por:

UPM Pharmaceuticals, 501 Fifth Street, Bristol, TN 37620 Estados Unidos.

Importado por sanofi-aventis Argentina S.A. Tres Arroyos N° 329 U.F. 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, localidad de Haedo, Partido de Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

N° de certificado:

Dirección Técnica: Valeria Wilberger, Farmacéutica.

Tel.: 011 - 4732 5000

www.sanofi.com.ar

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT al 0800-333-1234



sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilberger
MN 15.532 / MP 20.628
Directora Técnica / Autorizada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD.- REZUROCK EX-2023-105764639- -APN-
DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.14 17:03:22 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.14 17:03:23 -03:00



Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

REZUROCK®
Belumosudil 200 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

FÓRMULA

Los comprimidos de REZUROCK® son para administración oral.

Cada comprimido contiene 200 mg (equivalente a 242,5 mg de mesilato de belumosudil).

Excipientes: celulosa microcristalina 219 mg, hipromelosa 25 mg, croscarmelosa sódica 10 mg, dióxido de silicio coloidal 1 mg y estearato de magnesio 2,5 mg.

La película del comprimido Opadry II (Amarillo 85F32410) 25 mg, está compuesta por alcohol polivinílico (40% p/p), polietilenglicol (23,50% p/p), talco (20,20% p/p), dióxido de titanio (14,80% p/p) y óxido de hierro amarillo (1,50% p/p).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la proteína cinasa

Código ATC: L04AA48 Antineoplásicos y Agentes Inmunomoduladores, Inmunosupresores, Inmunosupresores selectivos.

INDICACIONES

REZUROCK® está indicado para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped crónica en adultos y niños a partir de los 12 años, luego del tratamiento con al menos dos líneas previas de terapia sistémica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

El belumosudil es un inhibidor de la proteína cinasa (ROCK) asociada a la rho, que contiene bobina, que inhibe ROCK2 y ROCK1 con valores de IC50 de aproximadamente 100 nM y 3 µM, respectivamente. Respuestas proinflamatorias reguladas a la baja con belumosudil mediante la regulación de la fosforilación de STAT3/STAT5 y el cambio del equilibrio Th17/Treg en ensayos de linfocitos T humanos ex vivo o in vitro. Belumosudil también inhibió la señalización profibrótica aberrante in vitro. In vivo, belumosudil demostró actividad en modelos animales de EICH crónica.

Farmacodinámica

No se han establecido las relaciones exposición-respuesta a belumosudil ni la evolución temporal de la respuesta farmacodinámica.

Farmacocinética

Se presentan los siguientes parámetros farmacocinéticos para los pacientes con EICH crónica a los que se administra belumosudil 200 mg una vez al día, a menos que se especifique lo contrario. La media (% del coeficiente de variación, % CV) del ABC en estado estacionario y la C_{máx} de belumosudil fue de 22 700 (48 %) ng/ml y 2390 (44 %) ng/ml, respectivamente. La C_{máx} y el ABC de belumosudil aumentaron de forma aproximadamente proporcional en un intervalo de dosis de 200 y 400 mg (dosis recomendada de 1 a 2 veces al día). El cociente de acumulación de belumosudil fue de 1,4.


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Farm. Valeria Wilberger
 MN 15.552 / MP 20.628
 Directora Técnica / Apoderada

Absorción

La mediana del T_{\max} de belumosudil en estado estacionario fue de 1,26 a 2,53 horas después de la administración de 200 mg una o dos veces al día en pacientes. La biodisponibilidad media (% CV) fue del 64 % (17 %) después de una única dosis de belumosudil en sujetos sanos.

Efecto de los alimentos

Los valores de la C_{\max} y el ABC de belumosudil aumentaron 2,2 veces y 2 veces, respectivamente, después de la administración de una dosis única de belumosudil con una comida rica en grasas y calorías (de 800 a 1000 calorías con aproximadamente el 50 % del contenido calórico total de la comida a partir de grasa) en comparación con el estado de ayuno en sujetos sanos. La mediana del T_{\max} se retrasó 0,5 horas.

Distribución

La media geométrica del volumen de distribución después de una dosis única de belumosudil en sujetos sanos fue de 184 l (CV % de geometría 67,7 %). Unión de belumosudil a albúmina sérica humana y a La glucoproteína ácida 1 fue del 99,9 % y del 98,6 %, respectivamente, in vitro.

Eliminación

La semivida de eliminación media (% CV) del belumosudil fue de 19 horas (39 %) y el aclaramiento fue de 9,83 l/hora (46 %) en los pacientes.

Metabolismo

El belumosudil es metabolizado principalmente por CYP3A4 y, en menor medida, por CYP2C8, CYP2D6 y UGT1A9, in vitro.

Excreción

Después de una dosis oral única de belumosudil radiomarcado en sujetos sanos, el 85 % de la radioactividad se recuperó en las heces (el 30 % no cambió) y menos del 5 % en la orina.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de belumosudil con respecto a la edad (de 18 a 77 años), sexo, peso (de 38.6 a 143 kg) o insuficiencia renal leve a moderada (VFGe ≥ 60 y < 90 ml/min/1.72 m² a VFGe ≥ 30 y < 60 ml/min/1.72 m²). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal grave en la farmacocinética de belumosudil.

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos y enfoques basados en modelos

Efectos de otros fármacos sobre belumosudil

Inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A: No hubo ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición a belumosudil cuando se coadministró con itraconazol en sujetos sanos.

Inductores potentes del CYP3A: La administración conjunta de rifampicina redujo la C_{\max} de belumosudil en un 59 % y el ABC en un 72 % en sujetos sanos.

Inductores moderados de CYP3A: Se prevé que la coadministración de efavirenz disminuya la C_{\max} de belumosudil en un 32 % y el ABC en un 35 % en sujetos sanos.

Inhibidores de la bomba de protones: La administración concomitante de rabeprazol redujo la C_{\max} de belumosudil en un 87 % y el ABC en un 80 %, y el omeprazol disminuyó la C_{\max} de belumosudil en un 68 % y el ABC en un 47 % en sujetos sanos.

Efectos de belumosudil sobre otros fármacos


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Farm. Valeria Wilberger
 MN 15.542 / MP 20.928
 Directora Técnica / Autorizada



Sustratos de CYP3A: Se prevé que la administración conjunta de belumosudil aumente la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A) aproximadamente 1,3 y 1,5 veces, respectivamente.

Sustratos de CYP2C9: No se espera que la coadministración de belumosudil tenga un efecto clínicamente significativo sobre la exposición de sustratos de CYP2C9 (como la warfarina).

Sustratos de CYP2C8: No se espera que la coadministración de belumosudil tenga un efecto clínicamente significativo sobre la exposición de sustratos de CYP2C8 que no son sustratos de OATP1B1.

Estudios in vitro

Sistemas de transporte: Belumosudil es un sustrato de la gp-P. Belumosudil inhibe BCRP, P-gp y OATP1B1 a concentraciones clínicamente relevantes.

Sistemas enzimáticos: Belumosudil es un inhibidor de CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 y UGT1A9.

Poblaciones especiales

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de REZUROCK en pacientes pediátricos a partir de 12 años. El uso de REZUROCK en este grupo de edad está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de REZUROCK en adultos con datos farmacocinéticos poblacionales adicionales que demuestran que la edad y el peso corporal no tuvieron ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la sustancia farmacéutica, que se prevé que la exposición de la sustancia farmacéutica sea similar entre pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años de edad, y que la evolución de la enfermedad es lo suficientemente similar en pacientes adultos y pediátricos para permitir la extrapolación de los datos de adultos a pacientes pediátricos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de REZUROCK en pacientes menores de 12 años.

Uso geriátrico

De los 186 pacientes con EICH crónica en estudios clínicos de REZUROCK, el 26 % tenía 65 años o más. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad o la eficacia de REZUROCK en comparación con los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal o hepática grave

El tratamiento con REZUROCK no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave preexistente. Para pacientes con insuficiencia renal o hepática grave preexistente, considere los riesgos y los posibles beneficios antes de iniciar el tratamiento con REZUROCK [véase Farmacología clínica].

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología recomendada

La dosis recomendada de REZUROCK es de 200 mg administrados por vía oral una vez al día hasta la progresión de la EICH crónica que requiera un nuevo tratamiento sistémico.

Indique a los pacientes:

- Tragar los comprimidos de REZUROCK enteros. No cortar, triturar ni masticar los comprimidos.
- Tomar REZUROCK con una comida, aproximadamente a la misma hora cada día [consulte Farmacología clínica].
- Si se olvida una dosis de REZUROCK, indique al paciente que no tome dosis adicionales para compensar la dosis olvidada.

Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas

Monitoree los niveles de bilirrubina total, aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa



(ALT) al menos una vez al mes.

Modifique la dosis de REZUROCK para las reacciones adversas según la **Tabla 1**.



sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilberger
MN 15.552 / MP 20.628
Directora Técnica / Autorizada

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de REZUROCK en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad*	Modificaciones de la dosis de REZUROCK
Hepatotoxicidad [ver Reacciones adversas]	AST o ALT de grado 3 (5× a 20× LSN) o bilirrubina de grado 2 (1,5× a 3× LSN)	Suspender REZUROCK hasta la recuperación de bilirrubina, AST y ALT a grado 0–1, luego reanudar REZUROCK a la dosis recomendada.
	AST o ALT de grado 4 (más de 20 × LSN) o bilirrubina ≥ de grado 3 (más de 3 × LSN)	Interrumpir REZUROCK permanentemente.
Otras reacciones adversas [ver Reacciones adversas]	Grado 3	Suspender REZUROCK hasta la recuperación a grado 0–1 y, a continuación, reanudar REZUROCK al nivel de dosis recomendado.
	Grado 4	Interrumpir REZUROCK permanentemente.

*Basado en los CTCAE v 4.03

Modificación de la dosis por interacciones farmacológicas

Inductores potentes del CYP3A

Aumentar la dosis de REZUROCK hasta 200 mg dos veces al día cuando se coadministra con inductores potentes del CYP3A [ver Interacciones farmacológicas].

Inhibidores de la bomba de protones

Aumente la dosis de REZUROCK hasta 200 mg dos veces al día cuando se administre junto con inhibidores de la bomba de protones [consulte Interacciones farmacológicas].

CONTRAINDICACIONES

REZUROCK está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los ingredientes de la formulación.

REZUROCK está contraindicado en Embarazo

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Toxicidad embrifetal

En función de los hallazgos obtenidos en estudios realizados con animales y su mecanismo de acción, REZUROCK puede causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración de belumosudil a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis provocó resultados adversos en el desarrollo, incluidos mortalidad embrionaria-fetal y malformaciones a exposiciones maternas (ABC) inferiores a las de los pacientes con la dosis recomendada. Informe a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto. Aconseje a las mujeres con capacidad para procrear y a los hombres con parejas sexuales femeninas con capacidad para procrear que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con REZUROCK y durante al menos una semana después de la última dosis [véase Uso en poblaciones específicas, Toxicología preclínica].

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inductores potentes del CYP3A

La coadministración de REZUROCK con inductores potentes del CYP3A disminuye la exposición a belumosudil [consulte Farmacología clínica], lo que puede reducir la eficacia de REZUROCK. Aumente la dosis de REZUROCK cuando se coadministre con inductores potentes del CYP3A [consulte Dosis y administración].



Inhibidores de la bomba de protones

La coadministración de REZUROCK con inhibidores de la bomba de protones disminuye la exposición a belumosudil [consulte Farmacología clínica], lo que puede reducir la eficacia de REZUROCK. Aumente la dosis de REZUROCK cuando se coadministre con inhibidores de la bomba de protones [consulte Dosis y administración].

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Resumen de riesgos

Según los hallazgos obtenidos en estudios realizados en animales y en su mecanismo de acción [consulte Farmacología clínica (12.1)], REZUROCK puede dañar el feto cuando se administra a una mujer embarazada. No se dispone de datos en seres humanos sobre el uso de REZUROCK en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado con medicamentos. En estudios de reproducción animales, la administración de belumosudil a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis provocó resultados adversos en el desarrollo, incluidas alteraciones en el crecimiento, mortalidad embrionaria-fetal y malformaciones embrionarias-fetales a exposiciones maternas (ABC) aproximadamente ≥ 3 - (ratas) y ≥ 0.07 (conejas) veces la exposición en humanos (ABC) (consulte Datos en animales). Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad para procrear del posible riesgo para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, *respectivamente*.

Datos

Datos en animales

Se realizaron estudios de desarrollo embrionario-fetal en ratas con la administración de belumosudil a animales preñadas durante el período de organogénesis a dosis orales de 25, 50, 150 y 300 mg/kg/día en un estudio preliminar y dosis de 15, 50 y 150 mg/kg/día en un estudio fundamental. En el estudio preliminar, se observaron toxicidad materna y efectos en el desarrollo embrionario-fetal. La toxicidad materna (menor aumento de peso corporal) se produjo a dosis de 150 y 300 mg/kg/día. Se produjo una mayor pérdida pos-implantación a 50 y 300 mg/kg/día. Se observaron malformaciones fetales a ≥ 50 mg/kg/día e incluyeron ausencia de ano y rabo, onfalocele y cabeza con forma abovedada. La exposición (ABC) a 50 mg/kg/día en ratas es aproximadamente 3 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de 200 mg.

En un estudio de desarrollo embrionario-fetal realizado en conejos, las conejas preñadas que recibieron dosis orales de belumosudil a 50, 125 y 225 mg/kg/día durante el período de organogénesis presentaron toxicidad materna y efectos en el desarrollo embrionario-fetal. Se observó toxicidad materna (pérdida de peso corporal y mortalidad) a dosis ≥ 125 mg/kg/día. Se observaron efectos embrionarios-fetales a dosis ≥ 50 mg/kg/día e incluyeron abortos espontáneos, mayor pérdida post implantación, disminución del porcentaje de fetos vivos, malformaciones y disminución del peso corporal fetal. Las malformaciones incluyeron el rabo (corto), las costillas (ramificadas, fusionadas o deformadas), el esternón (fusionado) y los arcos neurales (fusionados, desalineados o deformados). La exposición (ABC) a 50 mg/kg/día en conejos es aproximadamente 0.07 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de 200 mg.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles sobre la presencia de belumosudil o sus metabolitos en leche humana ni de sus efectos sobre el lactante o la producción de leche. Debido a las posibles reacciones adversas graves de belumosudil en el lactante, indique a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con REZUROCK ni durante al menos una semana después de recibir la última dosis.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

REZUROCK puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ver Uso en poblaciones específicas].

Prueba de embarazo

Compruebe el estado de embarazo de las mujeres con capacidad para procrear antes de iniciar terapia con REZUROCK.



Anticoncepción

Mujeres

Informe a las mujeres con capacidad para procrear que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con REZUROCK y durante al menos una semana después de la última dosis de REZUROCK. Si este medicamento se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser informada del posible riesgo para el feto.

Hombres

Informe a los hombres con parejas de sexo femenino con capacidad para procrear que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con REZUROCK y durante al menos una semana después de la última dosis de REZUROCK.

Infertilidad

Mujeres

Según los hallazgos obtenidos en ratas, REZUROCK puede alterar la fertilidad femenina. El efecto sobre la fertilidad es reversible [ver Toxicología preclínica].

Hombres

Según los hallazgos obtenidos en ratas y perros, REZUROCK puede alterar la fertilidad masculina. Los efectos sobre la fertilidad son reversibles [ver Toxicología preclínica].

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con belumosudil.

Mutagénesis

Belumosudil no fue genotóxico en un ensayo de mutagenicidad bacteriana (Ames) in vitro, ensayo de aberración cromosómica in vitro en linfocitos de sangre periférica humana (HPBL) o un ensayo de micronúcleos de médula ósea de rata in vivo.

Deterioro de la fertilidad

En un estudio combinado de fertilidad en ratas macho y hembra, los animales macho tratados con belumosudil se emparejaron con hembras no tratadas, o los machos no tratados se emparejaron con hembras tratadas con belumosudil. Belumosudil se administró por vía oral a dosis de 50, 150 o 275 mg/kg/día a ratas macho 70 días antes y durante todo el periodo de apareamiento, y a ratas hembra 14 días antes del apareamiento y hasta el día 7 de gestación. A la dosis de 275 mg/kg/día, los hallazgos adversos en ratas hembra (tratadas con belumosudil o no tratadas pero emparejadas con machos tratados) incluyeron un aumento de la pérdida antes o después de la implantación y una disminución del número de embriones viables. La administración de belumosudil a ratas macho a una dosis de 275 mg/kg/día dio lugar a hallazgos anómalos en los espermatozoides (disminución de la motilidad, reducción del recuento y aumento del porcentaje de espermatozoides anómalos) y cambios en los testículos/los órganos del epididimo (disminución del peso y degeneración).

La fertilidad se redujo tanto en machos como en hembras tratados con la dosis de 275 mg/kg/día y alcanzó significación estadística en machos. También se produjeron cambios adversos en los órganos reproductores masculinos y femeninos en estudios toxicológicos generales; los hallazgos incluyeron degeneración de espermatozoides a una dosis de belumosudil de 35 mg/kg/día en perros y disminución del desarrollo folicular en ovarios a 275 mg/kg/día en ratas. Los cambios se revirtieron parcial o totalmente durante el periodo de recuperación. La exposición (ABC) a dosis de 35 mg/kg/día en perros, y 275 mg/kg/día en ratas es 0,5 veces y 8-9 veces, respectivamente, la exposición clínica a la dosis recomendada de 200 mg diarios.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, los porcentajes de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los porcentajes de ensayos clínicos de otro medicamento y posiblemente, no reflejen los porcentajes observados en la práctica.



Enfermedad crónica de injerto contra huésped

En dos ensayos clínicos (estudio KD025-213 y estudio KD025-208), 83 pacientes adultos con EICH crónica recibieron tratamiento con REZUROCK 200 mg una vez al día [consulte Estudios clínicos]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 9,2 meses (intervalo: de 0,5 a 44,7 meses).

Se informaron reacciones adversas fatales en un paciente con náuseas graves, vómitos, diarrea y fallo multiorgánico.

Se produjo la interrupción permanente de REZUROCK por reacciones adversas en el 18% de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente de REZUROCK en >3% de los pacientes incluyeron náuseas (4%). Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis en el 29% de los pacientes. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron: infecciones (11%), diarrea (4%) y astenia, disnea, hemorragia, hipotensión, prueba anormal de la función hepática, náuseas, pirexia, edema e insuficiencia renal (2% cada una de ellas).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$), incluidas las anomalías de laboratorio, fueron: infecciones, astenia, náuseas, diarrea, disnea, tos, edema, hemorragia, dolor abdominal, dolor musculoesquelético, dolor de cabeza, disminución del nivel de fosfato, aumento del nivel de gamma glutamil transferasa, disminución del recuento de linfocitos e hipertensión.

La **Tabla 2** resume las reacciones adversas no analíticas.

Tabla 2: Reacciones adversas no analíticas en el 310 % de los pacientes con EICH crónica tratados con REZUROCK

Reacción adversa	REZUROCK 200 mg una vez al día (N=83)	
	Todos los grados (%)	Grados 3–4 (%)
Infecciones e infestaciones		
Infección (patógeno no especificado) *	53	16
Infección vírica [†]	19	4
Infección bacteriana [‡]	16	4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Astenia [§]	46	4
Edema [¶]	27	1
Pirexia	18	1
Gastrointestinal		
Náuseas [#]	42	4
Diarrea	35	5
Dolor abdominal [¶]	22	1
Disfagia	16	0
Respiratorio, torácico y mediastínico		
Disnea [§]	33	5
Tos [§]	30	0
Congestión nasal	12	0
Vascular		
Hemorragia [§]	23	5
Hipertensión	21	7
Tejido conjuntivo y musculoesquelético		
Dolor musculoesquelético [§]	22	4
Espasmos musculares	17	0
Artralgia	15	2
Sistema nervioso		
Dolor de cabeza [§]	21	0
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	17	1

Piel y subcutáneo		
Erupción [¥]	12	0
Prurito [£]	11	0

* La infección por un patógeno no especificado incluye sinusitis aguda, infección relacionada con el dispositivo, infección del oído, foliculitis, gastroenteritis, infección gastrointestinal, hordeolum, colitis infecciosa, infección pulmonar, infección cutánea, infección dental, infección del tracto urinario, infección de la herida, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, conjuntivitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio, bronquitis, sepsis, choque séptico.

† incluye gripe, infección por rinovirus, gastroenteritis vírica, infección vírica de las vías respiratorias superiores, bronquitis vírica, viremia de Epstein-Barr, infección por el virus de Epstein-Barr, infección por el virus de la parainfluenza, infección por el virus de la varicela zóster, infección vírica.

‡ incluye celulitis, infección por Helicobacter, bacteriemia estafilocócica, celulitis en el lugar del catéter, colitis por Clostridium difficile, infección urinaria por Escherichia, gastroenteritis por Escherichia coli, infección por Pseudomonas, infección urinaria bacteriana.

§ incluye fatiga, astenia, malestar general.

¶ incluye edema periférico, edema generalizado, edema facial, edema localizado, edema.

incluye náuseas, vómitos.

incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior.

ß incluye disnea, disnea de esfuerzo, apnea, ortopnea, síndrome de apnea del sueño.

à incluye tos, tos productiva.

è incluye contusión, hematoma, epistaxis, mayor tendencia a hematomas, hemorragia conjuntival, hematoquecia, hemorragia bucal, hemorragia en el lugar del catéter, hematuria, hemotórax, púrpura.

ð incluye dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor en el flanco, molestias en las extremidades, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor de cuello, dolor musculoesquelético.

ø incluye dolor de cabeza, migraña.

ý incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción generalizada, dermatitis exfoliativa.

£ incluye prurito, prurito generalizado.

La **Tabla 3** resume las anomalías analíticas en REZUROCK.

**Tabla 3: Anomalías analíticas seleccionadas en pacientes con EICH crónica
Tratado con REZUROCK**

	REZUROCK 200 mg una vez al día		
	Grado 0–1 Inicio	Grado 2–4 Publicación máx.	Grado 3–4 Publicación máx.
Parámetro	(N)	(%)	(%)
Química			
Disminución del fosfato	76	28	7
Aumento de gamma glutamil transferasa	47	21	11
Descenso de calcio	82	12	1
Aumento de la fosfatasa alcalina	80	9	0
Aumento del potasio	82	7	1
Aumento de la alanina aminotransferasa	83	7	2
Aumento de la creatinina	83	4	0
Hematología			
Disminución de los linfocitos	62	29	13
Disminución de la hemoglobina	79	11	1
Disminución de las plaquetas	82	10	5
Disminución del recuento de neutrófilos	83	8	4

SOBREDOSIS

La experiencia con sobredosis en ensayos clínicos con REZUROCK es limitada. No se conoce antídoto para sobredosis con REZUROCK. En caso de sospecha de sobredosis, realizar medidas de apoyo y observar hasta la estabilización clínica.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA (ARRENDAMIENTO AL FINAL DEL PROSPECTO).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Enfermedad crónica de injerto contra huésped

El estudio KD025-213 (NCT03640481) fue un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico de REZUROCK para el tratamiento de pacientes con EICH crónica que habían recibido de 2 a 5 líneas previas de tratamiento sistémico y requerían tratamiento adicional. Los pacientes fueron excluidos de los estudios si las plaquetas eran $<50 \times 10^9/L$; recuento absoluto de neutrófilos $<1.5 \times 10^9/L$; AST o ALT >3 veces el LSN; bilirrubina total >1.5 veces el LSN; QTc(F) >480 ms; VFGe <30 ml/min/1.73 m²; o FEV1 $\leq 39\%$. Hugo 66 pacientes tratados con REZUROCK 200 mg por vía oral una vez al día. Se permitía el tratamiento concomitante con tratamientos de apoyo para la EICH crónica. El tratamiento concomitante con profilaxis para la EICH y los tratamientos estándar sistémicos para la EICH estaban permitidos siempre que el sujeto hubiera estado recibiendo una dosis estable durante al menos 2 semanas antes del estudio. No se permitía el inicio de un nuevo tratamiento sistémico para la EICH crónica durante el estudio. Los datos demográficos y las características iniciales se resumen en la **Tabla 4**.

Tabla 4: Datos demográficos y características iniciales de los pacientes con enfermedad crónica EICH

	REZUROCK 200 mg una vez al día (N = 65)
Edad, mediana, años (mínimo, máximo)	53 (21, 77)
Edad ≥ 65 años, n (%)	17 (26)
Hombres, n (%)	42 (65)
Raza, n (%)	
Blanco	54 (83)
Negro	6 (9)
Otro o no notificado	5 (8)
Mediana (intervalo) del tiempo (meses) desde la EICH crónica Diagnóstico	25.3 (1.9, 162.4)
≥ 4 órganos afectados, n (%)	31 (48)
Mediana (intervalo) del número de líneas de tratamiento previas	3 (2, 6)
Número de líneas previas de tratamiento, n (%)	



sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Viterbi Wilberger
MN 15.552 / MP 20.928
Directora Técnica / Autorizada

2	23 (35)
3	12 (19)
4	15 (23)
≥ 5	15 (23)
Tratamiento previo para la EICH crónica con ibrutinib, n (%)	21 (32)
Tratamiento previo de la EICH crónica con ruxolitinib, n (%)	20 (31)
Resistente al último tratamiento, n (%)*	43/55 (78)
EICH crónica grave, n (%)	46 (71)
Mediana (intervalo) de la calificación de gravedad global	7 (2, 9)
Mediana (intervalo) de la puntuación de la escala de síntomas de Lee al inicio	27 (7, 56)
Mediana (intervalo) de la dosis de corticoesteroides al inicio (EP/kg) †	0.19 (0.03, 0.95)

*El denominador excluye a los pacientes con estado desconocido

†Equivalentes de prednisona/kilogramo

La eficacia de REZUROCK se basó en la tasa de respuesta global (TRG) hasta el día 1 del ciclo 7, donde la respuesta global incluyó respuesta completa o respuesta parcial según los criterios de respuesta del NIH de 2014. Los resultados de la TRG se presentan en la Tabla 5. La TRO fue del 75 % (IC del 95 %: 63, 85). La mediana de la duración de la respuesta, calculada a partir de la primera respuesta a la progresión, muerte o nuevos tratamientos sistémicos para la EICH crónica, fue de 1,9 meses (IC del 95 %: 1,2, 2,9). La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 1,8 meses (IC del 95 %: 1,0, 1,9). En los pacientes que alcanzaron respuesta, no se produjo ninguna muerte ni inicio de un nuevo tratamiento sistémico en el 62 % (IC del 95 %: 46, 74) de los pacientes durante al menos 12 meses desde la respuesta.

Tabla 5: Tasa de respuesta global hasta el día 1 del ciclo 7 para pacientes con EICH crónica en el estudio KD025-213

	REZUROCK 200 mg una vez al día (N = 65)
Tasa de respuesta global (TRG)	49 (75%)
Intervalo de confianza del 95 %*	(63%, 85%)
Respuesta completa	4 (6%)
Respuesta parcial	45 (69%)

*Estimado utilizando el método de Clopper-Pearson

Los resultados de la TRO estuvieron respaldados por análisis exploratorios de la molestia de los síntomas notificados por el paciente, que mostraron una disminución de al menos 7 puntos en la puntuación resumida de la escala de síntomas de Lee hasta el día 1 del ciclo 7 en el 52 % (IC del 95 %: 40, 65) de los pacientes.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea el Prospecto para el Paciente.

Toxicidad embriofetal:

- Informar a las mujeres embarazadas y en edad fértil del riesgo potencial de un feto.
- Informar/Aconsejar a las mujeres en edad fértil que informen a su profesional sanitario de un embarazo conocido o sospechado [consulte Advertencias y precauciones, Uso en Poblaciones específicas].
- Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen anticonceptivos eficaces durante tratamiento con REZUROCK y durante al menos una semana después de la última dosis [ver Advertencias y



precauciones].

- Aconsejar a los hombres con parejas femeninas con capacidad reproductiva que utilicen un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con REZUROCK y durante al menos una semana después de la última dosis [ver Uso en poblaciones específicas].

Lactación

- Aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con REZUROCK y durante al menos una semana después de la última dosis [consulte Uso en poblaciones específicas].

Infertilidad

- Informar a hombres y mujeres en edad fértil de que REZUROCK puede afectar fertilidad [ver Uso en poblaciones específicas].

Administración

- Informe a los pacientes de que tomen REZUROCK por vía oral una vez al día con alimentos de acuerdo con las instrucciones del médico y que la dosis oral (comprimidos) debe tragarse entera con un vaso de agua, sin cortar, triturar ni masticar los comprimidos aproximadamente a la misma hora cada día [ver Posología y administración].

- Aconseje a los pacientes que, en caso de omisión de una dosis diaria de REZUROCK, debe lo antes posible el mismo día tomarla. Y luego tomar su siguiente dosis de REZUROCK a su hora habitual al día siguiente. Los pacientes no deben tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida [ver Posología y administración].

Interacciones farmacológicas

- Aconsejar a los pacientes que informen a sus profesionales sanitarios de todos los medicamentos concomitantes, incluidos medicamentos con receta, medicamentos de venta sin receta, vitaminas y productos a base de hierbas [consulte Interacciones farmacológicas].

PRESENTACIONES

Frasco plástico de Polietileno de alta densidad con tapa a prueba de niños conteniendo 30 comprimidos recubierto de 200 mg

Cada comprimido recubierto de 200 mg es un comprimido alargado recubierto con una película de color amarillo pálido con "KDM" grabado en bajorrelieve en un lado y "200" en el otro.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 °C a 30 °C.

Dispensar al paciente solo en el envase original. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Vuelva a colocar la tapa de forma segura cada vez que la abra. No deseche el desecante.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por:

UPM Pharmaceuticals, 501 Fifth Street, Bristol, TN 37620 Estados Unidos.

Importado por sanofi-aventis Argentina S.A. Tres Arroyos N° 329 U.F. 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, localidad de Haedo, Partido de Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

N° de certificado:

Dirección Técnica: Valeria Wilberger, Farmacéutica.

Tel.: 011 - 4732 5000

www.sanofi.com.ar

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS



CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT al 0800-333-1234



sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Victoria Wilberger
MN 15.532 / MP 20.928
Directora Técnica / Autorizada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD.- REZUROCK EX-2023-105764639- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.14 17:03:40 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.14 17:03:41 -03:00



Proyecto de texto para RÓTULO SECUNDARIO

REZUROCK®
Belumosudil 200 mg
Comprimidos Recubiertos
Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Frasco plástico de Polietileno de alta densidad con tapa a prueba de niños conteniendo 30 comprimidos recubierto de 200 mg

Los comprimidos recubiertos de REZUROCK® son para administración oral. Tragar los comprimidos de REZUROCK enteros. No cortar, triturar ni masticar los comprimidos.

Cada comprimido contiene 200 mg (equivalente a 242,5 mg de mesilato de belumosudil). Excipientes: celulosa microcristalina, hipromelosa, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

La película del comprimido está compuesta por alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

Posología: Ver prospecto

Conserve REZUROCK a temperatura ambiente entre 15 °C a 30 °C.

Conserve REZUROCK en su envase original. El frasco de REZUROCK contiene un paquete desecante para ayudar a mantener los comprimidos secos (protegerlos de la humedad). Mantenga el desecante en el frasco.

Cierre firmemente el frasco de REZUROCK después de tomar la dosis.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

LOTE: **VENCE:**

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por:

UPM Pharmaceuticals, 501 Fifth Street, Bristol, TN 37620 Estados Unidos.

Importado por sanofi-aventis Argentina S.A. Tres Arroyos N° 329 U.F. 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, localidad de Haedo, Partido de Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

N° de certificado

Dirección Técnica: Valeria Wilberger, Farmacéutica.

Tel.: 011 - 4732 5000

www.sanofi.com.ar

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.



Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT al 0800-333-1234



sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilberger
MN 15.552 / MP 20.928
Directora Técnica / Afoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 2º PROD.- REZUROCK EX-2023-105764639- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.14 17:02:46 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.14 17:02:52 -03:00



Proyecto de texto para RÓTULO PRIMARIO

REZUROCK®
Belumosudil 200 mg
Comprimidos Recubiertos
Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Cada comprimido recubierto contiene 200 mg (equivalente a 242,5 mg de mesilato de belumosudil).

Posología: Ver prospecto

Conserve REZUROCK a temperatura ambiente entre 15 °C a 30 °C.

Conserve REZUROCK en su envase original. El frasco de REZUROCK contiene un paquete desecante para ayudar a mantener los comprimidos secos (protegerlos de la humedad). Mantenga el desecante en el frasco.

Cierre firmemente el frasco de REZUROCK después de tomar la dosis.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por:

UPM Pharmaceuticals, 501 Fifth Street, Bristol, TN 37620 Estados Unidos.

Importado por sanofi-aventis Argentina S.A.

N° de certificado:

Dirección Técnica: Valeria Wilberger, Farmacéutica.

Lote:

Vence:


sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilberger
MN 15.552 /MP 20.928
Directora Técnica / Autorizada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1º PROD.- REZUROCK EX-2023-105764639- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.14 17:03:05 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.14 17:03:06 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REM N° 60168 EX-2023-105764639- -APN-DGA#ANMAT

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) N°
60.168**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes Datos Identificatorios Característicos:

1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A.

Legajo N°: 7189.

2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: REZUROCK

Nombre/s genérico/s: BELUMOSUDIL

Concentración/es: Cada Comprimido recubierto contiene 200 mg de belumosudil (equivalente a 242,5 mg de mesilato de belumosudil)

Forma/s farmacéutica/s: Comprimido Recubierto

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

200 mg de belumosudil (equivalente a 242,5 mg de mesilato de belumosudil).

Excipientes: Mesilato de belumosudil 242,50 mg, Celulosa microcristalina 219,00 mg, Hipromelosa 25,00 mg, Croscarmelosa sódica 10,00 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,00 mg, Estearato de magnesio 2,50 mg, Recubrimiento: Opadry II (Amarillo 85F32410): Alcohol polivinílico (40% p/p), polietilenglicol (23,50% p/p), talco (20,20% p/p), dióxido de titanio (14,80% p/p) y óxido de hierro amarillo (1,50% p/p) 25,00 mg.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético

Envase/s Primario/s: Frasco Plástico de Polietileno de alta densidad con tapa a prueba de niños

Presentación: Envase conteniendo 30 Comprimidos recubiertos de 200 mg

Contenido por unidad de venta: Envase conteniendo 30 Comprimidos recubiertos de 200 mg

Período de vida Útil: Veinticuatro (24) MESES

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente, entre 15 °C a 30°C. Dispensar al paciente solo en el envase original. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Vuelva a colocar la tapa de forma segura cada vez que la abra. No deseche el desecante.

Vías de administración: ORAL

Clasificación ATC: L04AA48

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped crónica en adultos y niños a partir de los 12 años, luego del tratamiento con al menos dos líneas previas de terapia sistémica.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO de la forma farmacéutica y acondicionador primario:

a) Elaborador:

Razón social: UPM Pharmaceuticals

Domicilio del establecimiento elaborador: 501 Fifth Street,Bristol, TN 37620 Estados Unidos.

b) Acondicionador secundario:

Razón social: UPM Pharmaceuticals y Pharma Packaging Solutions, LLC dba Tjoapack, LLC.

Domicilio del establecimiento acondicionador primario y secundario: 501 Fifth Street,Bristol, TN 37620 Estados Unidos. Y 341 JD Yarnell Industrial Parkway Clinton, TN 37716 Estados Unidos.

c) Control de calidad:

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad: Sanofi-Aventis Argentina S.A.

Domicilio del establecimiento de control de calidad: Tres Arroyos N° 329 U.F. 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, localidad de Haedo, Partido de Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina

País de Origen (donde se elabora): Estados Unidos

País de Procedencia (desde donde importa): Estados Unidos

País de Anexo I (donde se consume): Estados Unidos

CONDICION DE EXPENDIO: Venta bajo receta archivada / AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

El presente Certificado tendrá una validez de 1 (UN) año a partir de la fecha en el impresa.

DI-2024-5492-APN-ANMAT#MS.-

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE

Date: 2024.06.28 20:46:26 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE

Date: 2024.06.28 20:46:26 -03:00