

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

P^rREZUROCK^{MC}

Comprimés de bélumosudil

Comprimés de 200 mg de bélumosudil (sous forme de mésylate de bélumosudil) pour administration orale

Inhibiteur de protéine kinase

sanofi-aventis Canada Inc.
2905 Place Louis-R.-Renaud
Laval, Québec, H7V 0A3

Date d'approbation initiale:
23 mars 2022

Date de revision:
19 octobre 2022

Numéro de contrôle de la présentation.: 265417

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE: Aucune au moment de l'autorisation

TABLE DE MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas répertoriées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE: Aucune au moment de l'autorisation	2
TABLE DE MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	5
1.1 Enfants (< 18 ans)	5
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Allaitement	12
7.1.3 Enfants (< 18 ans)	12

7.1.4	Personnes âgées (≥ 65 ans)	12
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1	Aperçu des effets indésirables	13
8.2	Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	13
8.3	Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques.....	16
8.4	Résultats de laboratoire anormales : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	17
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.3	Interactions médicament-médicament	19
9.4	Interactions médicament-aliment.....	19
9.5	Interactions médicament-plante médicinale	19
9.6	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
10.1	Mode d'action	20
10.2	Pharmacodynamique	20
10.3	Pharmacocinétique	20
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	22
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		23
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	23
14	ESSAIS CLINIQUES.....	24
14.1	Essais cliniques par indication	24
15	Microbiologie	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	26

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

REZUROCK (bélumosudil) est indiqué pour le traitement des patients adultes et pédiatriques de 12 ans et plus atteints de la forme chronique de la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) après l'échec d'au moins deux thérapies systémiques précédentes.

L'efficacité chez les patients atteints de GVHD chronique était basée sur le taux de réponse objective et sur la durée de la réponse dans une étude à bras unique (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).

1.1 Enfants (< 18 ans)

Enfants (≥ 12-18 ans) : Aucun patient de moins de 18 ans n'a été inscrit au programme de développement clinique. L'utilisation de REZUROCK chez les patients pédiatriques de 12 ans et plus est supportée par des preuves issues d'études menées chez des adultes avec des données pharmacocinétiques de population supplémentaires démontrant que l'âge et le poids corporel n'avaient aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la substance pharmaceutique, qu'une exposition à la substance pharmaceutique similaire entre les patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus est attendue, et que l'évolution de la maladie est suffisamment similaire chez les patients adultes et pédiatriques pour permettre l'extrapolation des données chez les adultes à ces patients pédiatriques.

Enfants (< 12 ans): L'innocuité et l'efficacité de REZUROCK chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience suggèrent que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différences en matière d'innocuité ou d'efficacité lorsque comparée aux résultats chez les patients plus jeunes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières).

2 CONTRE-INDICATIONS

REZUROCK est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Le traitement par REZUROCK n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère préexistante. Pour les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère préexistante, il faut considérer les risques et les bénéfices potentiels avant d'initier un traitement par REZUROCK (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et conditions particulières).
- Une formule sanguine complète (FSC), des tests de la fonction rénale (créatinine) et de la fonction hépatique (TFH) devraient être effectués avant d'initier REZUROCK.
- L'administration concomitante de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A, a diminué les concentrations plasmatiques de bélomosudil. Éviter l'administration concomitante de REZUROCK avec des inducteurs puissants du CYP3A. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, augmenter la dose de REZUROCK à 200 mg deux fois par jour (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- L'administration concomitante de rabéprazole et d'oméprazole a diminué les concentrations plasmatiques du bélomosudil. L'administration concomitante de REZUROCK avec des inhibiteurs de la pompe à protons peut diminuer l'exposition au bélomosudil. Augmenter la dose de REZUROCK à 200 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec un inhibiteur de la pompe à protons (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Un test de grossesse est recommandé pour les femmes en âge de procréer avant d'initier REZUROCK.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose quotidienne recommandée de REZUROCK est de 200 mg par voie orale à prendre à la même heure chaque jour avec de la nourriture. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la GVHD chronique nécessitant un nouveau traitement systémique, ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Enfants ≤ 18 ans:

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique chez les patients de moins de 12 ans.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans (voir 1 INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, 1.1 Enfants < 18 ans).

Personnes âgées (≥ 65 ans):

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et conditions).

Modifications posologiques pour les effets indésirables

Les modifications posologiques recommandées pour les effets indésirables de REZUROCK sont

présentées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : Modifications posologiques recommandées pour les effets indésirables de REZUROCK

Effet indésirable	Gravité	Modifications posologiques pour REZUROCK
Hépatotoxicité (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES)	ALT ou AST de Grade 3 (> 5 à 20 x LSN) ou bilirubine de Grade 2 (> 1.5 à 3 x LSN)	Suspendre REZUROCK jusqu'au retour à un Grade ≤ 1, puis recommencer REZUROCK à la dose recommandée par le médecin
	ALT ou AST de Grade 4 (> 20 x LSN) ou bilirubine de Grade ≥ 3 (> 3 x LSN)	Arrêter REZUROCK de manière permanente.
Autres effets indésirables (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES)	Grade 3	Suspendre REZUROCK jusqu'au retour à un Grade ≤ 1, puis recommencer REZUROCK à la dose recommandée par le médecin.
	Grade 4	Arrêter REZUROCK de manière permanente.

4.4 Administration

La dose recommandée de REZUROCK est une dose orale unique de 200 mg administrée jusqu'à la progression de GVHD chronique nécessitant un nouveau traitement systémique.

Informez les patients des points suivants :

- Avaler les comprimés REZUROCK entiers. Ne pas couper, écraser ou mâcher les comprimés.
- Prendre REZUROCK avec un repas environ à la même heure chaque jour (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique).

Le traitement par REZUROCK n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère préexistante. Pour les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère préexistante, il faut considérer les risques et les bénéfices potentiels avant d'initier le traitement par REZUROCK (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique).

4.5 Dose oubliée

Si une dose quotidienne de REZUROCK a été oubliée, il faut prendre la dose oubliée le plus rapidement possible la journée même. Continuer à prendre REZUROCK à l'heure habituelle le jour suivant. Les patients ne doivent pas prendre de doses supplémentaires pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

L'expérience dans le traitement d'une surdose de REZUROCK dans les essais cliniques est limitée. Il n'existe aucun antidote connu à une surdose de REZUROCK. En cas d'une surdose suspectée, entreprendre des mesures générales de soutien et observer jusqu'à la stabilisation clinique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme(s) posologique(s) /Concentration(s) /Nom propre	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés 200 mg de bélumosudil (sous forme de mésylate de bélumosudil)	Alcool polyvinylique, carboxyméthylcellulose sodique réticulée, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, hypromellose, oxyhydroxyde de fer (III), polyéthylène glycol, stéarate de magnésiumtalc

REZUROCK est disponible en comprimés oblongues et jaunes pâles de 200 mg gravés "KDM" d'un côté et "200" de l'autre. Chaque comprimé contient 200 mg de bélumosudil (équivalent à 242.5 mg de mésylate de bélumosudil).

REZUROCK est emballé dans des bouteilles de polyéthylène de haute densité (PEHD) de 60 cc contenant 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

Hypertension

Sur les 83 patients atteints de GVHD chronique ayant reçu la dose unique recommandée de 200 mg, une hypertension est survenue chez 21 % des patients, y compris une hypertension de grade 3-4 chez 6 % des patients. Il convient de noter que 52,7 % des patients avaient une condition médicale d'hypertension concomitante. Optimisez la tension artérielle avant d'initier REZUROCK. Envisagez de surveiller la pression artérielle mensuellement et/ou tel que cliniquement indiqué. Suspendez ou arrêtez définitivement REZUROCK en fonction de la gravité (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hypotension

Selon l'effet ciblé des inhibiteurs pan-ROCK et de la baisse de la pression artérielle observée dans les études non cliniques, l'hypotension est un risque potentiel avec le traitement par bélumosudil. Sur les 83 patients atteints de GVHD chronique ayant reçu une dose unique de 200 mg, 4,8 % et 7,2 % des sujets ont présenté au moins un événement indésirable associé au traitement (EIAT) d'hypotension ou de tension artérielle systolique < 90 mm Hg, respectivement. Parmi ceux-ci, des EIAT de grade ≥ 3 d'hypotension ont été signalés chez 2,4 % et une pression artérielle systolique < 90 mm Hg chez 4,8 % des sujets avec 2,4 % des sujets nécessitant une interruption du traitement. Optimisez la tension artérielle avant d'initier REZUROCK. Envisagez de surveiller la tension artérielle mensuellement et/ou tel que cliniquement indiqué. Suspendez ou arrêtez REZUROCK en fonction de la gravité (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Appareil gastro-intestinal

Diarrhée

Sur les 83 patients atteints de GVHD chronique ayant reçu la dose unique recommandée de 200 mg, une diarrhée est survenue chez 32,5 % des patients, avec une diarrhée de grade ≥ 3 chez 5 % des patients. Un effet indésirable mortel a été signalé chez un patient souffrant de nausées graves, de vomissements, de diarrhée et de défaillance multiviscérale; les antécédents médicaux pertinents comprenaient une leucémie myéloïde aiguë, une maladie rénale chronique, un trouble cardiaque et de l'hypertension (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Pour prévenir la déshydratation, administrez des liquides et des électrolytes de remplacement et des médicaments anti-diarrhéiques au besoin. Suspendez ou arrêtez définitivement REZUROCK en fonction de la gravité (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hématologie

Cytopénie

Parmi les 83 patients atteints de GVHD chronique ayant reçu la dose unique recommandée de 200 mg, des cytopénies, y compris une diminution du nombre de lymphocytes (2,4 %), une

diminution du nombre de globules blancs (3,6 %; grade \geq 3 chez 2,4 %), une diminution du nombre de neutrophiles (1,2 %), une diminution du nombre de plaquettes (4,8 %) et une anémie (12 %) ont été signalées. Une leucopénie de grade \geq 3 lors des tests de laboratoire a été signalée chez 2,4 % des patients, dont 2 patients ont présenté des changements durant le traitement du grade 0 au grade 4 (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Les patients doivent faire contrôler mensuellement leur numération globulaire complète. Suspendez ou arrêtez définitivement REZUROCK en fonction de la gravité (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hémorragie

Parmi les 83 patients atteints de GVHD chronique ayant reçu la dose unique recommandée de 200 mg, des événements hémorragiques de grade \geq 3, principalement des contusions et des hématomes, sont survenus chez 5 % des patients traités par REZUROCK. Suspendez ou arrêtez définitivement REZUROCK en fonction de la gravité (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Système hépatique

Parmi les 83 patients atteints de GVHD chronique ayant reçu la dose unique recommandée de 200 mg, des événements hépatotoxiques sont survenus (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Des élévations des tests de la fonction hépatique (TFH), y compris des élévations des taux d'ALT, d'AST, de GGT, de phosphatase alcaline sanguine et une augmentation des taux de bilirubine ont été fréquemment rapportées dans les études cliniques sur le bélumosudil. Les élévations de grade $>$ 3 LFT étaient peu fréquentes, avec des élévations de grade $>$ 3 AST/ALT survenant chez 1,2 % et GGT chez 4,8 % des patients. La fonction hépatique (ALT, AST, GGT et bilirubine totale) doit être surveillée avant le début de REZUROCK, puis une fois par mois ou tel que cliniquement indiqué, avec des tests plus fréquents chez les patients qui développent une augmentation des transaminases ou de la bilirubine. Suspendez ou arrêtez définitivement REZUROCK en fonction de la gravité (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Système immunitaire

Infection

Sur les 83 patients atteints de GVHD chronique ayant reçu la dose unique recommandée de 200 mg, une infection est survenue chez 53 % des patients, avec des infections graves de grade 3 ou 4 chez 16 % des patients. La majorité des infections étaient légères ou modérées et non graves. Le nombre de sujets arrêtant ou interrompant le traitement en raison d'événements infectieux était faible. La plupart des infections étaient virales, suivies en fréquence par les infections bactériennes. Les infections respiratoires étaient les plus courantes et comprenaient les infections des voies respiratoires supérieures (28,9 %), la pneumonie (10,8 %), la sinusite (4,8 %), la grippe (3,6 %) et les infections des voies respiratoires (3,6 %). Les infections fongiques et opportunistes étaient rares. Les patients doivent être surveillés pour la fièvre, la neutropénie et l'infection, et un traitement anti-infectieux approprié doit être instauré selon les indications. Interrompre temporairement ou arrêtez définitivement REZUROCK en fonction de la gravité (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables).

Santé reproductive : potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

Aucune donnée humaine sur les effets de REZUROCK sur la fertilité n'est disponible. Lors d'études non cliniques sur la fertilité chez le rat, des modifications des organes reproducteurs mâles et du sperme, ainsi que des réductions des sites d'implantation et du nombre d'embryons viables, ont été observées (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement).

Risque tératogène

D'après les observations chez l'animal et son mécanisme d'action, REZUROCK peut être nocif pour le fœtus (mortalité embryofœtale et malformations embryofœtales) lorsqu'il est administré à des femmes enceintes et ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie reproductive et développementale). Un test de grossesse est recommandé pour les femmes en âge de procréer avant de commencer REZUROCK.

Les femmes en âge de procréer doivent être avisées d'éviter de devenir enceintes et d'utiliser des moyens de contraception hautement efficaces pendant le traitement avec REZUROCK et durant 1 semaine après la fin du traitement.

Il doit être conseillé aux hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement de REZUROCK et durant 3 mois après la dernière dose.

Peau

Photosensibilité

REZUROCK absorbe la lumière UV et présente une affinité pour la mélanine. REZUROCK a démontré une phototoxicité dans un test *in vitro* utilisant des fibroblastes de souris Balb/c 3T3 (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Bien qu'aucune phototoxicité n'ait été observée dans les études cliniques, les patients doivent être informés que des réactions cutanées dues à la phototoxicité peuvent potentiellement se produire avec REZUROCK.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de REZUROCK chez les femmes enceintes. D'après les découvertes chez l'animal et son mécanisme d'action, REZUROCK peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré chez les femmes enceintes. L'administration de bélumosudil à des lapines gestantes au cours de l'organogenèse a été associée à une mortalité embryofœtale et à des malformations embryofœtales à des expositions maternelles (ASC)

inférieures aux expositions chez les patientes à la dose recommandée (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE ET 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

REZUROCK ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue et après un examen attentif des besoins de la mère et du risque pour le fœtus. Confirmer la présence ou non de grossesse des femmes aptes à procréer avant de débiter REZUROCK. Conseillez aux femmes en âge de procréer d'informer leur professionnel de la santé d'une grossesse connue ou suspectée. Si REZUROCK est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement par REZUROCK, la patiente doit être informée du danger potentiel pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Aucune donnée n'est disponible concernant la présence de bélumosudil dans le lait humain, ou des effets sur le nourrisson allaité ou sur la production du lait maternel. On ignore si le médicament est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, la prudence s'impose. Aviser les femmes de ne pas allaiter pendant le traitement au REZUROCK et pendant au moins une semaine après l'administration de la dernière dose.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Enfants (≥ 12-18 ans): Aucun patient de moins de 18 ans n'a été inscrit au programme de développement clinique. L'utilisation de REZUROCK chez les patients pédiatriques de 12 ans et plus est supportée par des preuves issues d'études menées chez des adultes avec des données pharmacocinétiques de population supplémentaires démontrant que l'âge et le poids corporel n'avaient aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la substance pharmaceutique, qu'une exposition à la substance pharmaceutique similaire entre les adultes et les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus est attendue, et que l'évolution de la maladie est suffisamment similaire chez les patients adultes et pédiatriques pour permettre l'extrapolation des données chez les adultes aux patients pédiatriques.

REZUROCK peut altérer la fertilité chez les adolescents masculins et féminins en âge de procréer (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie reproductive et développementale).

L'innocuité à long terme de REZUROCK chez les patients adolescents n'a pas été évaluée.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population.

Enfants (< 12 ans): L'innocuité et l'efficacité de REZUROCK chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Sur les 65 patients atteints de GVHD chronique at été évalués pour l'efficacité de REZUROCK, 26 % étaient âgés de 65 ans et plus. Des 186 patients atteints de GVHD chronique recevant toutes les doses de REZUROCK et qui étaient évalués pour l'innocuité de REZUROCK, 26% étaient âgés

de 65 ans et plus. Aucune différence n'a été observée entre ces patients de plus de 65 ans et les patients plus jeunes en ce qui a trait à l'innocuité et l'efficacité de REZUROCK.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de REZUROCK reflète l'exposition à la dose unique de 200 mg de REZUROCK sur des patients atteints de GVHD chronique recevant des corticostéroïdes ou d'autres traitements immunosuppresseurs suite à l'échec d'au moins une thérapie systémique.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec la dose de 200 mg/jour ($\geq 20\%$), y compris les anomalies de laboratoire, étaient les infections, la fatigue, les nausées, la diarrhée, la toux, les œdèmes, les hémorragies, les douleurs abdominales, les douleurs musculo-squelettiques, les céphalées, la diminution du phosphate, l'augmentation de la gamma glutamyl transférase, la diminution des lymphocytes et l'hypertension.

L'arrêt définitif de REZUROCK en raison d'événements indésirables est survenu chez 18 % des patients. Les raisons les plus fréquentes d'interruption de traitement chez les patients recevant la dose de 200 mg/jour étaient la progression de la GVHD chronique (13 %) et de la récurrence de la tumeur maligne sous-jacente (8 %). Des événements indésirables entraînant une interruption du traitement sont survenus chez 29 % des patients. Les événements indésirables entraînant une interruption du traitement chez $\geq 2\%$ des patients étaient des infections (11 %), des diarrhées (4 %), l'asthénie, la dyspnée, l'hémorragie, l'hypotension, des tests de la fonction hépatique anormaux, des nausées, la pyrexie, l'œdème et l'insuffisance rénale (2 % chaque).

Un effet indésirable mortel a été signalé chez un patient souffrant de nausées, de vomissements, de diarrhée et de défaillance multiviscérale sévères.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'innocuité de REZUROCK a été évaluée chez des adultes atteints de GVHD chronique dans deux essais cliniques (KD025-213 et KD025-208) dans lesquels des patients atteints de GVHD chronique ont été traités avec une dose quotidienne de 200 mg (N=83), deux doses

quotidiennes de 200 mg (N=82) ou une dose quotidienne de 400 mg (N=21) (voir 14 ESSAIS CLINIQUES, 14.1 Essais cliniques par indication).

L'étude KD025-213 était une étude de phase 2 randomisée, ouverte, multicentrique, à deux bras, examinant le bélumosudil dans le traitement de patients atteints de GVHD chronique chez qui deux à cinq thérapies précédentes de traitement systémique avaient échoué (N= 66 200 mg une fois par jour). L'étude KD025-208 était un essai de phase 2A à doses croissantes évaluant l'activité du bélumosudil chez des sujets atteints de GVHD chronique active cortico-dépendante qui ont échoué de 1 à 3 thérapies de traitement précédentes (N= 17 200 mg une fois par jour). La durée médiane de traitement chez les 83 patients recevant 200 mg/jour était de 6,9 mois (plage : 0,5 à 38,7 mois).

Parmi tous les sujets atteints de GVHD chronique traités avec du bélumosudil , 109 (58,6 %) des 186 sujets étaient des hommes et 77 (41,4 %) étaient des femmes. L'âge médian était de 54,5 ans (plage : 20 à 77 ans). La plupart des sujets étaient blancs (159 sujets, 85,5 %) et non hispaniques ou latinos (157 sujets, 84,4 %). Le nombre médian d'organes affectés par la GVHD chronique était de 3,5 et 4,0 pour les sujets traités avec du bélumosudil dans les études KD025-208 et KD025-213, respectivement, avec > 50 % des sujets ayant 4 organes ou plus d'atteints. Tous les sujets atteints de GVHD chronique prenaient un corticostéroïde systémique concomitant au début de l'étude. La durée médiane du traitement par le bélumosudil chez les 186 sujets atteints de GVHD chronique était de 6,83 mois (plage : 0,39 à 38,74 mois), avec 84 sujets (45,2 %) ayant été exposés au bélumosudil pendant ≥ 6 à 12 mois et 31 sujets (16,7 %) traité pendant ≥ 12 mois.

Tableau 2: Effets indésirables apparus en cours de traitement présentant une fréquence de ≥10% dans les essais cliniques avec REZUROCK

Classe par système et organe	REZUROCK 200 mg par jour (N=83)	
	Tous les grades ^a (%)	Grade 3-4 ^a (%)
Gastro-intestinal		
Nausées ^b	42	4
Diarrhée	35	5
Douleurs abdominales	22	1
Dysphagie	15	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie ^d	46	4
Oèdemes ^e	27	1
Pyrexie	18	1
Infections et infestations		
Infection (agent pathogène non spécifié) ^f	53	16
Infection virale ^g	19	4
Infection bactérienne ^h	16	4

Tableau 2: Effets indésirables apparus en cours de traitement présentant une fréquence de ≥10% dans les essais cliniques avec REZUROCK

Classe par système et organe	REZUROCK 200 mg par jour (N=83)	
	Tous les grades ^a (%)	Grade 3-4 ^a (%)
Investigations		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	12	1
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	12	1
Augmentation de la gamma glutamyl transférase	11	5
Métabolisme et nutrition		
Perte d'appétit	17	1
Tissu musculosquelettique et conjonctif		
Douleur musculosquelettique ⁱ	22	4
Spasme musculaire	17	0
Arthralgie	15	2
Système nerveux		
Céphalées ^j	21	0
Respiratoire, thoracique et médiastinale		
Dyspnée ^k	33	5
Toux ^l	30	0
Congestion nasale	12	0
Peau et sous-cutanée		
Éruption cutanée ^m	12	0
Prurit ⁿ	11	0
Vasculaire		
Hémorragie	23	5
Hypertension	21	7

^a Les effets indésirables ont été codés selon MedDRA Version 20.0

^b inclut nausées et vomissements

^c inclut les douleurs abdominales, les douleurs abdominales supérieures et les douleurs abdominales inférieures

^d inclut la fatigue, l'asthénie et le malaise.

^e inclut l'œdème périphérique, l'œdème généralisé, l'œdème facial, l'œdème localisé et l'œdème.

^f infection par un agent pathogène non spécifié comprend la sinusite aiguë, l'infection liée à l'instrument, l'infection de l'oreille, la folliculite, la gastro-entérite, l'infection gastro-intestinale, l'orgelet, la colite infectieuse, l'infection pulmonaire, l'infection cutanée, l'infection dentaire, l'infection des voies urinaires, l'infection de la plaie, l'infection des voies respiratoires supérieures, la pneumonie, la conjonctivite, la sinusite, l'infection des voies respiratoires, la bronchite, la septicémie et le choc septique.

^g inclut la grippe, l'infection au rhinovirus, la gastro-entérite virale, l'infection virale des voies respiratoires supérieures, la bronchite virale, la virémie d'Epstein-Barr, l'infection par le virus d'Epstein-Barr, l'infection par le virus para-influenzae, l'infection par le virus de la varicelle-zona et l'infection virale.

^h inclut la cellulite, l'infection à Helicobacter, la bactériémie staphylococcique, la cellulite au site du cathéter, la colite à Clostridium difficile, l'infection des voies urinaires à Escherichia, la gastro-entérite à Escherichia coli, l'infection à Pseudomonas et l'infection bactérienne des voies urinaires.

Tableau 2: Effets indésirables apparus en cours de traitement présentant une fréquence de ≥10% dans les essais cliniques avec REZUROCK

Classe par système et organe	REZUROCK 200 mg par jour (N=83)	
	Tous les grades ^a (%)	Grade 3-4 ^a (%)

ⁱ Inclut les douleurs aux extrémités, les maux de dos, les douleurs aux flancs, l'inconfort dans les membres, les douleurs thoraciques musculosquelettiques, les douleurs cervicales et les douleurs musculosquelettiques.

^j inclut les céphalées et les migraines.

^k inclut la dyspnée, la dyspnée d'effort, l'apnée, l'orthopnée et le syndrome d'apnée du sommeil.

^l comprend la toux et la toux productive.

^m inclut les éruptions cutanées, les éruptions cutanées maculopapulaires, les éruptions cutanées érythémateuses, les éruptions cutanées généralisées et la dermatite exfoliative.

ⁿ inclut le prurit et le prurit généralisé.

^o inclut les contusions, les hématomes, l'épistaxis, la tendance accrue aux ecchymoses, l'hémorragie conjonctivale, l'hématochézie, l'hémorragie buccale, l'hémorragie au site du cathéter, l'hématurie, l'hémothorax et la purpura.

8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques

Les effets indésirables moins fréquents suivants ont été rapportés dans les essais cliniques KD025-213 et KD025-208 avec une fréquence > 2 % chez les patients adultes atteints de GVHD chronique recevant REZUROCK.

Troubles gastro-intestinaux : nausées, diarrhée, vomissements, constipation

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue, œdème périphérique, pyrexie

Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures

Investigation : augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la gamma glutamyl transférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, diminution du nombre de plaquettes, diminution du nombre de lymphocytes, diminution du poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, diminution de l'appétit

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : spasmes musculaires, arthralgie

Troubles du système nerveux : céphalées, neuropathie périphérique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée, toux

Troubles vasculaires : hypertension

8.4 Résultats de laboratoire anormales : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Le **Tableau 3** présente les anomalies de laboratoire qui se sont détériorées comparativement à l'état initial des patients atteints de GVHD chronique qui ont été traités avec REZUROCK dans les deux essais cliniques.

Tableau 3: Anomalies de laboratoire s'étant détériorées comparativement à l'état initial pour les patients atteints de GVHD chronique traités avec REZUROCK dans les deux essais cliniques

	REZUROCK 200 mg par jour (N=83)		
	Grade 0-1 État initial	Grade 2-4 Maximum	Grade 3-4 Maximum
Paramètres	(N)	(%)	(%)
Chimie			
Diminution du phosphate	76	28	7
Augmentation de la gamma glutamyl transférase	47	21	11
Diminution du calcium	82	12	1
Augmentation de la phosphatase alcaline	80	9	0
Augmentation du potassium	82	7	1
Augmentation de l'alanine aminotransférase	83	7	2
Augmentation de la créatinine	83	4	0
Hématologie			
Diminution du nombre de lymphocytes	62	29	13
Diminution de l'hémoglobine	79	11	1
Diminution du nombre de plaquettes	82	10	5
Diminution du nombre de neutrophiles	83	8	4

Des élévations de l'ALT et de l'AST ont été rapportées chez des patients recevant une dose unique 200 mg de REZUROCK dans les essais cliniques portant sur la GVHD chronique. La majorité de ces élévations (90 %) étaient légères (Grade 1) et se sont résorbées sans réductions de la dose ou d'arrêts permanents de la médication, ou après quelques interruptions de l'administration du médicament (1,2 %).

Des cytopénies, principalement des anémies et une diminution de l'hémoglobine, ont été rapportées chez 14,5 % des patients traités avec une dose unique 200 mg de REZUROCK dans les essais cliniques sur la GVHD chronique. La plupart des patients se sont rétablis et aucune interruption de l'administration du médicament, arrêt du traitement ou réduction de la dose n'a été nécessaire. Les cytopénies de Grade 3 étaient souvent associées à une rechute de la malignité sous-jacente.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Effets des autres médicaments sur le bélumosudil

Inducteurs puissants du CYP3A: L'administration concomitante de REZUROCK avec des inducteurs puissants du CYP3A diminue l'exposition du bélumosudil, ce qui peut réduire l'efficacité de REZUROCK. Éviter l'administration concomitante de REZUROCK avec des inducteurs puissants du CYP3A. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, augmenter la dose de REZUROCK tel que recommandé (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Inducteurs modérés du CYP3A: L'administration concomitante de REZUROCK avec l'inducteur modéré du CYP3A éfavirenz devrait diminuer la C_{max} du bélumosudil de 32 % et l'ASC de 35 % chez les sujets sains. Aucun ajustement posologique de REZUROCK n'est nécessaire.

Inhibiteurs puissants du CYP3A: L'administration concomitante de REZUROCK avec l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition du bélumosudil.

Inhibiteurs de la pompe à protons: L'administration concomitante de REZUROCK avec des inhibiteurs de la pompe à protons diminue l'exposition au bélumosudil, ce qui peut réduire l'efficacité de REZUROCK. Augmenter la dose de REZUROCK lorsqu'il est administré en concomitance avec des inhibiteurs de la pompe à protons (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament).

Effets du bélumosudil sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A : L'administration concomitante de REZUROCK devrait augmenter la C_{max} et l'ASC du midazolam (un substrat sensible du CYP3A) d'environ 1,3 et 1,5 fois chez les sujets sains, respectivement.

Substrats du CYP2C9 : L'administration concomitante de REZUROCK ne devrait pas avoir d'effet cliniquement significatif sur l'exposition aux substrats du CYP2C9 (tels que la warfarine).

Substrats du CYP2C8 : L'administration concomitante de REZUROCK ne devrait pas avoir d'effet cliniquement significatif sur l'exposition aux substrats du CYP2C8 qui ne sont pas un substrat de l'OATP1B1.

Études *in vitro*

Enzymes: *In vitro*, le bélumosudil est un inhibiteur du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP3A, de l'UGT1A1, de l'UGT1A3 et de l'UGT1A9.

Transporteurs: Le bélumosudil est un substrat de la P-gp.

Le bélumosudil inhibe le BCRP, le P-gp, l'OATP1B1, le MATE1 et le MATE2-K *in vitro*.

L'administration orale concomitante de substrats de BCRP, P-GP, OATP1B1, MATE1 ou MATE2-K avec REZUROCK peut augmenter les concentrations des médicaments substrats.

9.3 Interactions médicament-médicament

La liste des médicaments présentée dans le Tableau 4 est basée sur des études de cas portant sur des interactions médicamenteuses ou des études ou des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues des interactions.

Tableau 4: Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec REZUROCK

Nom ou catégorie du médicament	Source	Effets	Commentaire clinique
Inducteurs puissants du CYP3A	Essais cliniques	L'administration concomitante de doses multiples de rifampicine réduit la C_{max} du bélumosudil de 59 % et l'ASC de 72 %	Éviter l'administration concomitante de REZUROCK avec des inducteurs puissants du CYP3A. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, augmenter la dose de REZUROCK à 200 mg deux fois par jour.
Inhibiteurs de la pompe à protons	Essais cliniques	L'administration concomitante de doses multiples de rabéprazole a diminué la C_{max} du bélumosudil de 87 % et l'ASC de 80 %. L'administration concomitante de doses multiples d'oméprazole a diminué la C_{max} du bélumosudil de 68 % et l'ASC de 47 %.	Augmenter la dose de REZUROCK à 200 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs de la pompe à protons.

9.4 Interactions médicament-aliment

L'administration de bélumosudil avec un repas riche en graisses et en calories retarde l'absorption et augmente l'exposition au bélumosudil chez les sujets sains. REZUROCK doit être pris avec de la nourriture (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique).

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions du bélumosudil avec des produits à base de plantes n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions du bélumosudil avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le bélumosudil est un inhibiteur de la protéine kinase-2 en spirale enroulée associée à Rho (ROCK2) et ROCK1, avec des valeurs de CI_{50} d'environ 100 nM et 3 μ M, respectivement. Le bélumosudil a régulé négativement les réponses pro-inflammatoires via la modulation de l'activité des lymphocytes T CD4+ et la phosphorylation de STAT3/STAT5 dans des tests de lymphocytes T humains *ex vivo* ou *in vitro*. Le bélumosudil a également inhibé la signalisation pro-fibrotique *in vitro*. *In vivo*, REZUROCK démontre son activité dans une variété de modèles animaux de la GVHD chronique.

10.2 Pharmacodynamique

Électrophysiologie cardiaque

Aucune étude dédiée à l'intervalle QT n'a été menée avec REZUROCK.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du bélumosudil présentés font suite à l'administration de la posologie recommandée approuvée chez les patients atteints de GVHD chronique, sauf indication contraire.

L'exposition au bélumosudil (C_{max} et ASC) a augmenté approximativement de façon proportionnelle à la dose sur une plage posologique de 200 à 400 mg (1 à 2 fois la dose quotidienne recommandée). Avec l'administration d'une dose unique quotidienne, les concentrations de bélumosudil à l'état d'équilibre ont été atteintes avec un rapport d'accumulation de 1,4.

Tableau 5: Résumé des paramètres pharmacocinétiques du bélumosudil à l'état d'équilibre après une dose unique de 200 mg chez des patients atteints de GVHD chronique ayant reçu un repas riche en graisses

Paramètre de PK	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ₀₋₂₄ (h•ng/ml)	CL/F (L/h)	V/F (L)
Moyenne (CV%)	2390 (44 %)	1,98 à 2,53	19,0 (39,0 %)	22700 (48 %)	9.83 (46 %)	184 (67,6 %)

C_{max} = concentration maximale; T_{max} = temps de concentration maximale ; $T_{1/2}$ = demi-vie d'élimination; ASC₀₋₂₄ = aire sous la courbe concentration-temps calculée du temps 0 à 24 heures; CL/F = clairance orale apparente; Volume de distribution oral apparent V/F

^a Données présentées sous forme de moyenne (coefficient de variation %), sauf pour T_{max} qui est présenté sous forme de plage de médianes observées chez les patients atteints de GVHD chronique, et V/F qui est présenté sous forme de moyenne géométrique (CV géométrique %) chez des sujets sains après une seule dose.

Absorption

Le T_{max} médian du bélumosudil dans toutes les études chez des patients atteints de GVHD chronique suivant l'administration de 200 mg QD était de 1,98 à 2,53 heures. Suite à l'administration orale d'une dose unique de 200 mg de bélumosudil, la biodisponibilité (CV %) moyenne était de 64 % (17 %) chez les sujets sains.

Effets de la nourriture:

Chez les sujets sains, l'administration d'une dose unique de 200 mg de bélumosudil avec un repas riche en graisses et en calories (800 à 1000 calories dont environ 50 % du contenu calorique total du repas provenant des graisses) a augmenté le C_{max} du bélumosudil à 2,2 fois celle après une administration à jeun et l'ASC à 2 fois celle après une administration à jeun. Le T_{max} médian a été retardé de 0,5 heure.

Distribution

La moyenne géométrique du volume de distribution du bélumosudil après une dose unique de bélumosudil chez des sujets sains était de 184 L (CV % géo. de 67.7 %). Dans les préparations *in vitro*, la liaison à l'albumine sérique humaine était de 99,9 % et la liaison à l' α_1 -glycoprotéine acide était de 98,6 %.

Métabolisme

In vitro, le bélumosudil est principalement métabolisé par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par le CYP2D6, le CYP2C8 et l'UGT1A9.

Élimination

Suite à l'administration d'une dose orale unique de bélumosudil radiomarqué chez des sujets sains, 85 % de la radioactivité a été récupérée dans les selles (30 % inchangé) et moins de 5 % dans les urines. La moyenne (CV %) de la demi-vie d'élimination du bélumosudil était de 19,0 h (39 %). La moyenne (CV %) de la clairance du bélumosudil était de 9,82 L/h (46 %).

Populations particulières et états pathologiques

D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients adultes atteints de GVHD chronique, le poids corporel (38,6 kg à 143 kg) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du bélumosudil.

- **Enfants:** La pharmacocinétique du bélumosudil n'a pas été étudiée chez les enfants.
- **Personnes âgées:** Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du bélumosudil n'a été observée en fonction de l'âge (18 à 77 ans).
- **Sexe:** Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement

significative n'a été observée pour la pharmacocinétique du bélumosudil en fonction du sexe.

- **Insuffisance rénale:** La pharmacocinétique du bélumosudil ne devrait pas être affectée par une insuffisance rénale légère (eGFR \geq 60 and $<$ 90 ml/min/1,72m²) à modérée (eGFR \geq 30 and $<$ 60 ml/min/1,72m²). L'effet d'une insuffisance rénale sévère sur la pharmacocinétique du bélumosudil n'a pas été étudié.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Température

Garder à température de la pièce, entre 15°C et 30°C.

Humidité

Conserver dans le contenant d'origine uniquement, afin de protéger de l'humidité. Remettre le capuchon en place après chaque ouverture. Ne pas jeter le déshydratant.

Autres

Gardez ce médicament et tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

Les comprimés non utilisés doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulières de manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

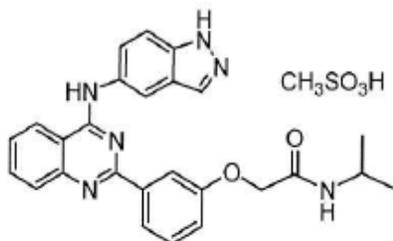
Nom propre/nom commun: Mésylate de bélumosudil

Numéro CAS: 2109704-99-4 (sel de mésylate); 911417-87-3 (base libre)

Nom chimique: 2-{3-[4-(1H-indazol-5-ylamino)quinazolin-2-yl]phénoxy}-N-(propan-2-yl)acétamide-méthanésulfonate (1:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire: C₂₆H₂₄N₆O₂·CH₃SO₃H (sel); 548,62 g/mol

Formule de structure (sel de mésylate):



Propriétés physicochimiques:

Le mésylate de bélumosudil est un solide cristallin et jaune. Il est très légèrement hygroscopique. Il existe une forme cristalline stable connue et aucun polymorphe connu.

Il est soluble dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), légèrement soluble dans le diméthylformamide (DMF) et le méthanol, très légèrement soluble à pH de 2.0 (tampon phosphate salin) et pratiquement insoluble dans l'eau, l'acétonitrile, le toluène, l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane (DCM), l'acétone, l'alcool isopropylique, le n-heptane et dans des pH de 2,0, 4,5 et 6,8 (tampons PBS).

Intervalle de points de fusion: 255 - 275°C

pH: 3,075 (en suspension dans l'eau à 1% p/v)

pKa: 1,57 et 5,33

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Indication 1

Numéro de l'étude	Conception de l'étude	Dosage, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (N)	Âge moyen (années) (intervalle)	Sexe
KD025-208 (NCT02841995)	Étude de phase 2a en escalade de doses, ouverte et multicentrique chez des patients atteints de la GVHD chronique ayant déjà reçu 1 à 3 traitements thérapeutiques systémiques.	200 mg QD ou 200 mg BID ou 400 mg QD par voie orale. Durée médiane: 8,4 mois*	54	Âge médian: 51,5 (20-75)	Hommes: 34 (63 %) Femmes: 20 (37 %)
KD025-213 (En cours) (NCT03640481)	Étude de phase 2 randomisée, ouverte et multicentrique chez des patients atteints de la GVHD chronique ayant déjà reçu 2 à 5 traitements thérapeutiques systémiques.	200 mg QD ou 200 mg BID par voie orale. Durée médiane: 6,7 mois*	132	Âge médian: 55,5 (21-77)	Hommes: 75 (56,8 %) Femmes: 57 (43,2 %)

* Les patients ont été traités par cycles de 28 jours jusqu'à une progression cliniquement significative de la GVHD chronique nécessitant un nouveau traitement systémique, une rechute de malignité ou une toxicité inacceptable.

L'étude KD025-2013 était une étude randomisée, ouverte et multicentrique de REZUROCK pour le traitement de patients atteints de GVHD chronique qui avaient reçu 2 à 5 traitements systémiques antérieurs et nécessitaient un traitement supplémentaire. Les patients ont été randomisés pour recevoir une dose unique de 200 mg (N= 66) ou 200 mg 2 fois par jour (N= 66) de REZUROCK. Les patients étaient exclus des études si les plaquettes étaient $< 50 \times 10^9/L$; nombre absolu de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$; AST ou ALT $> 3 \times LSN$; bilirubine totale $> 1,5 \times$

LSN ; QTc(F) > 480 ms ; DFGe < 30 mL/min/1,73 m² ; ou VEMS ≤ 39 %. Un total de 66 patients ont été traités avec une dose orale de REZUROCK 200 mg une fois par jour. Le traitement concomitant avec des thérapies de soutien pour la GVHD chronique était autorisé. Le traitement concomitant de prévention de la GVHD et les thérapies systémiques de soins standards pour la GVHD chronique étaient autorisés tant que le sujet recevait une dose stable pendant au moins 2 semaines avant l'étude. L'initiation d'un nouveau traitement systémique contre la GVHD chronique pendant l'étude n'était pas autorisée.

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse globale (TRG) défini comme étant la proportion de patients dont la meilleure réponse globale répondait aux critères de réponse partielle (RP) et de réponse complète (RC) (selon les critères du *NIH Consensus Development Project for Clinical trials in cGVHD* (2014)) jusqu'au Jour 1 du Cycle 7 (C7D1).

Tableau 7: Taux de réponse globale jusqu'au jour 1 du cycle 7 pour les patients atteints de GVHD chronique dans l'étude KD025-213

	REZUROCK 200 mg une fois par jour (N=65)
Taux de réponse globale (TRG)	49 (75 %)
Intervalle de confiance à 95 % ^a	(63 %, 85 %)
Réponse complète	4 (6 %)
Réponse partielle	45 (69 %)

^aEstimation à l'aide de la méthode Clopper-Pearson

Une réponse complète (RC) a été obtenue chez 4 patients. Le délai de réponse médian était de 8 semaines (intervalle de 4 à 41 semaines). Des réponses, y compris des réponses complètes, ont été obtenues dans tous les organes impliqués (peau, yeux, articulations/fascia, bouche, poumon, œsophage, appareil digestif supérieur, appareil digestif inférieur et foie).

La durée de réponse (DDR) a été calculée à partir de la première réponse avant C7D1 jusqu'au décès ou à de nouveaux traitements systémiques pour la GVHD chronique. La DDR médiane n'a pas été atteinte dans le groupe de la dose unique de 200 mg par jour. La durabilité de la réponse était supérieure à 12 mois chez 62 % (IC à 95 % : 46, 74) des patients du groupe de la dose unique de 200 mg par jour. La durée médiane de la réponse calculée à partir de la première réponse jusqu'à la première documentation de la détérioration du meilleur TRG, de l'initiation d'un nouveau traitement systémique pour la GVHD chronique ou du décès était de 3,7 mois (IC à 95 % : 1,9, 8,3). La durée médiane de la réponse, calculée à partir de la première réponse jusqu'à la progression depuis le nadir dans n'importe quel organe, le décès ou les nouveaux traitements systémiques pour la GVHD chronique, était de 1,9 mois (IC à 95 % : 1,2, 2,9). Le délai médian avant la première réponse était de 1,8 mois (IC à 95 % : 1,0, 1,9). La durée médiane (plage) du suivi de l'efficacité était de 13,5 mois (0,6, 21,9).

Les résultats de la TRG ont été étayés par des analyses exploratoires des symptômes signalés par les patients qui ont montré une diminution d'au moins 7 points du score récapitulatif de l'échelle des symptômes de Lee jusqu'au jour 1 du cycle 7 chez 52 % (IC à 95 % : 40, 65) des patients.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce médicament pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Des études à doses répétées de bélumosudil d'une durée allant jusqu'à 26 semaines chez le rat et 39 semaines chez le chien ont été menées. Dans l'étude de 26 semaines chez le rat, le bélumosudil a été administré par voie orale à raison de 50, 125 et 275 mg/kg/jour. La NOAEL était de 125 mg/kg/jour (~ 3 à 7 fois l'ASC de la dose humaine recommandée de 200 mg par jour). Dans une étude de 3 mois chez le chien, le bélumosudil a été administré par voie orale à raison de 35, 70 et 125 mg/kg/jour. Dans une étude distincte de 39 semaines chez le chien, le bélumosudil a été administré par voie orale à raison de 5, 20 et 40 mg/kg/jour. La NOAEL dans l'étude de 3 mois et de 9 mois était de 35 et 40 mg/kg/jour, respectivement, ce qui est comparable aux expositions humaines à la dose recommandée (~1 fois l'ASC). Les effets indésirables observés chez une ou les deux espèces comprenaient des toxicités dans le tractus gastro-intestinal (GI) (vomissements, selles molles et/ou contenu noir anormal, augmentation de la salivation), le foie (élévation des enzymes hépatiques, hypertrophie/augmentation du poids des organes et cholestase/inflammation), les reins (augmentation de l'azote uréique du sang [BUN], modifications tubulaires, pigmentation, gouttelettes protéiques intracellulaires dans l'épithélium), le système hémolymphoïde (anémie régénérative) et le système reproducteur. Chez les femelles, les changements comprenaient des poids utérins inférieurs corrélés à une hypoplasie utérine/cervicale et à une diminution du développement folliculaire ; ces observations étaient réversibles. Chez les mâles, les toxicités comprenaient des poids inférieurs de l'épididyme et des testicules associés à une dégénérescence bilatérale multifocale des spermatozoïdes dans l'épididyme et les testicules, et des spermatides multinucléés dans les testicules; ces observations étaient partiellement ou entièrement réversibles.

Carcinogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée sur le bélumosudil.

Génotoxicité

Le bélumosudil ne s'est pas révélé mutagène dans un essai de mutagénicité bactérienne *in vitro* (Ames) et n'a pas été considéré comme clastogène selon un test d'aberration chromosomique

in vitro dans des cellules de mammifères (CHO) ou dans un test *in vivo* de micronoyau de moelle osseuse de souris.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Dans une étude combinée de fertilité de rats mâles et femelles, des animaux traités au bélumosudil ont été accouplés avec des animaux non traités. Le bélumosudil (50, 150 ou 275 mg/kg/jour) a été administré par voie orale à des rats mâles 70 jours avant et pendant la période d'accouplement, et à des rats femelles 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au jour 7 de la gestation. Chez les rats femelles à 275 mg/kg/jour, les effets indésirables comprenaient la perte pré- et post-implantation et une diminution du nombre d'embryons viables. Chez les rats mâles à 275 mg/kg/jour, des effets indésirables sur le sperme (faible motilité, nombre réduit et augmentation des spermatozoïdes anormaux) et les organes reproducteurs (réduction du poids des testicules et des épидидymes, atrophie testiculaire) ont été observés, ainsi qu'une diminution de la fertilité. L'exposition (ASC) à la dose de 275 mg/kg/jour était d'environ 8 à 9 fois l'exposition (ASC) chez les patients recevant la dose recommandée de 200 mg par jour.

Dans des études sur le développement embryofœtal chez des rates gravides recevant du bélumosudil (15, 50 ou 150 mg/kg/jour), le bélumosudil administré à raison de 150 mg/kg/jour pendant la période d'organogenèse a été associé à une diminution du poids fœtal (environ 4 fois l'exposition [ASC] chez les patients recevant la dose recommandée). Dans des études embryofœtales chez des lapines gravides recevant du bélumosudil (50, 125 ou 225 mg/kg/jour), une mort embryofœtale a été notée à des expositions maternelles inférieures à l'exposition humaine (0,4 fois l'ASC humaine) et des malformations squelettiques ont été notées à des expositions maternelles comparables aux expositions humaines à la dose recommandée de bélumosudil (~1 fois l'ASC humaine).

Toxicologie particulière

Phototoxicité

Le bélumosudil a démontré *in vitro* une photo-absorbance entre 290 et 370 nm et un potentiel phototoxique positif dans le test d'absorption rouge neutre 3T3 *in vitro*. Aucune étude de phototoxicité n'a été réalisée chez l'animal.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **REZUROCK™**

Comprimés de bélumosudil

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **REZUROCK** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de REZUROCK.

Pourquoi REZUROCK est-il utilisé?

REZUROCK est utilisé pour traiter des patients de 12 ans et plus atteints de la maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVHD) après l'échec de deux ou plusieurs traitements précédents qui n'ont pas fonctionné.

Comment REZUROCK agit-il?

- REZUROCK bloque une protéine spécifique dans le corps qui est impliquée dans l'inflammation et la fibrose. Ce médicament peut aider à réduire les symptômes de GVHD chronique comme l'inflammation et la cicatrisation.

Quels sont les ingrédients de REZUROCK?

- Ingrédient médicamenteux: bélumosudil (sous forme de mésylate de bélumosudil)
- Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

REZUROCK est offert sous les formes posologiques qui suivent:

Comprimés: 200 mg de bélumosudil (sous forme de mésylate de bélumosudil)

Ne prenez pas REZUROCK si:

- vous êtes allergique au bélumosudil ou à tout autre ingrédient de ce médicament ou de son contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre REZUROCK, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment:

- infection gastro-intestinale
- maladie du foie ou du rein

Autres mises en garde à connaître:

Hypertension et hypotension (pressionsanguine haute ou basse): Rarement, REZUROCK peut provoquer une hausse ou une baisse de la pression sanguine. Votre professionnel de la santé vérifiera votre pression sanguine avant et pendant le traitement.

Problèmes gastro-intestinaux: REZUROCK peut causer de la diarrhée, des nausées sévères, des vomissements et la déshydratation. Votre professionnel de la santé traitera ces problèmes au besoin.

Problèmes de sang et saignements: Rarement, REZUROCK peut causer des problèmes de sang comme la lymphopénie et la neutropénie (faible nombre de globules blancs), la **thrombocytopénie** (faible nombre de plaquettes sanguines) et l'**anémie** (faible nombre de globules rouges). Votre professionnel de la santé effectuera des tests sanguins tous les mois. REZUROCK peut également causer des problèmes de saignement.

Infections: REZUROCK peut provoquer des infections bactériennes ou virales, qui affectent le plus souvent les organes impliqués dans la respiration (appelés système respiratoire) tels que les poumons et les voies respiratoires supérieures. Votre professionnel de la santé traitera ces infections au besoin.

Problèmes de foie: REZUROCK peut entraîner une augmentation des tests de la fonction hépatique. Vous subirez des tests sanguins réguliers avant de commencer votre traitement et pendant que vous prenez REZUROCK. Ces tests sanguins indiqueront à votre professionnel de la santé comment fonctionne votre foie.

Photosensibilité (sensibilité à la lumière du soleil): REZUROCK peut vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. Si vous avez une réaction au soleil, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Voir le tableau « Effets secondaires graves et que faire à leur sujet », ci-dessous, pour plus d'informations sur ces effets secondaires et d'autres effets graves.

Grossesse et allaitement:

Patientes féminines

- Si vous êtes enceinte, capable de tomber enceinte ou pensez être enceinte, il y a des risques spécifiques dont vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas prendre REZUROCK si vous êtes enceinte. Cela peut nuire à votre bébé à naître.
- Si vous pouvez devenir enceinte:
 - Votre professionnel de la santé fera un test de grossesse avant que vous commenciez à prendre REZUROCK. Ce test doit montrer que vous n'êtes pas enceinte.
 - Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez REZUROCK. Utilisez un moyen de contraception efficace pendant votre traitement et durant au moins 1 semaine après votre dernière dose. Renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé sur les moyens de contraception à votre disposition.
 - Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte pendant votre traitement par REZUROCK.
- N'allaitiez pas pendant que vous prenez REZUROCK et durant au moins 1 semaine après votre dernière dose.

Patients masculins

- Évitez de concevoir un enfant pendant que vous prenez REZUROCK.
- Pendant votre traitement avec REZUROCK, utilisez un moyen de contraception efficace chaque fois que vous avez des rapports sexuels avec une femme enceinte, qui pourrait être enceinte ou qui pourrait tomber enceinte. Continuez à utiliser un moyen de contraception pendant au moins 3 mois après votre dernière dose.
- Si, pendant votre traitement avec REZUROCK, votre partenaire sexuelle tombe enceinte ou pense qu'elle pourrait l'être, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Fertilité chez les patients féminins et masculins :

REZUROCK peut affecter votre fertilité. Parlez à votre professionnel de la santé si vous planifiez avoir des enfants.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec REZUROCK:

- Médicaments utilisés pour les infections bactériennes comme la rifampine
- Médicaments contre l'excès d'acide gastrique ou les ulcères, comme l'oméprazole et le rabéprazole
- Médicaments pour le traitement du VIH comme l'éfavirenz
- Médicaments pour la sédation comme le midazolam

Comment prendre REZUROCK:

- Prendre exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Vérifier auprès de votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr.
- Prendre avec de la nourriture à la même heure chaque jour.
- Avaler les comprimés REZUROCK entiers avec un verre d'eau.
- Ne pas couper, écraser ou mâcher les comprimés REZUROCK.

Dose habituelle:

Adultes et enfants de 12 ans et plus : Prendre un comprimé (200 mg) par jour.

Votre professionnel de la santé peut arrêter votre traitement pendant un certain temps ou vous recommander d'arrêter complètement le traitement. Cela peut arriver si:

- Vous ressentez des effets secondaires graves
- Votre maladie s'aggrave
- Vous prenez d'autres médicaments

Surdosage:

Si vous, ou une personne dont vous prenez soin, croyez avoir pris trop de REZUROCK, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée:

- Si vous oubliez une dose, prenez le comprimé oublié dès que possible le même jour. Revenez à votre horaire normal le jour suivant.
- Ne prenez pas de dose supplémentaire pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à REZUROCK?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lors de la prise de REZUROCK. Si vous ressentez des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- Infections
- Fatigue ou faiblesse
- Nausées ou vomissements
- Difficulté à avaler
- Diarrhée ou constipation
- Toux
- Essoufflements
- Symptômes de rhume
- Enflure
- Saignement
- Douleur d'estomac
- Douleurs aux muscles, aux os ou aux articulations
- Spasmes musculaires
- Mal de tête
- Haute pression sanguine
- Peau qui démange, éruption cutanée

Votre professionnel de la santé effectuera des tests avant, pendant et après votre traitement. Ceux-ci incluent des tests sanguins pour vérifier l'état de votre sang, de vos reins et de votre foie. Des tests plus fréquents pourraient être nécessaires.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Infections : fièvre et frissons, fatigue, malaise général		√	
COURANT			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, battements de coeur irréguliers, teint pâle, souffle court, faiblesse		√	
Problèmes gastro-intestinaux : douleurs à l'estomac, diminution de l'appétit, diarrhée, nausées, vomissements		√	

Hypertension (pression sanguine élevée) : maux de tête, souffle court, saignements de nez		√	
Hypotension (pression sanguine basse) : étourdissements, évanouissements, sentiment de tête légère, vision floue, nausées, fatigue (peut survenir lorsque vous vous levez après avoir été couché ou assis)		√	
Problèmes de foie : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la partie supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, fatigue, démangeaisons		√	
Pneumonie (infection des poumons) : forte fièvre avec frissons, respiration rapide, douleur dans la poitrine lorsque vous toussiez, toux pouvant contenir des mucosités, fatigue, nausées, vomissements ou diarrhée, souffle court		√	
Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes sanguines) : saignements des gencives, saignements de nez, ecchymoses ou saignements plus longs qu'à l'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse		√	
INCONNU			
Photosensibilité (sensibilité au soleil) : démangeaisons, peau rouge lorsqu'elle est exposée au soleil		√	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé en:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage:

- Conserver à température de la pièce, entre 15°C et 30°C. Protéger de l'humidité.
- Bien replacer le capuchon après chaque ouverture. Ne pas retirer le déshydratant (un petit paquet à l'intérieur de la bouteille qui protège les comprimés des dommages causés par l'humidité) de la bouteille.
- Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.
- Demander à votre professionnel de la santé comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus.

Pour en savoir davantage au sujet de REZUROCK :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.sanofi.ca) ou en téléphonant le 1-800-265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision: 19 octobre 2022