



REZUROCK®

(mesilato de belumosudil)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

comprimidos revestidos

200 mg

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

REZUROCK®
Belumosudil

APRESENTAÇÕES

REZUROCK 200 mg comprimidos: 30 comprimidos em frasco plástico de polietileno de alta densidade (HDPE) com dessecante.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém: 200 mg belumosudil (equivalente a 242,5 mg de mesilato de belumosudil)

Excipientes: Celulose microcristalina, hipromelose, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, polietileno glicol, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Belumosudil é indicado para os pacientes com 12 anos ou mais com doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECH crônica) após falha de pelo menos duas linhas anteriores de tratamento sistêmico.

2. RESULTADOS DE EFICACIA

Doença do enxerto contra o hospedeiro crônica

Dois estudos abertos Fase 2 (estudos KD025-213 e KD025-208) foram conduzidos em pacientes com DECH crônica. Em ambos os estudos, o desfecho primário de eficácia foi a taxa de resposta global (ORR), definida como a proporção de indivíduos que atingiram uma resposta completa (CR) ou uma resposta parcial (PR) de acordo com o 2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in chronic GVHD. Em adição à ORR avaliada por Investigadores, o Patrocinador conduziu avaliações de resposta Kadmon Algorithmic Response Assessment (KARA) programaticamente de acordo com o critério de resposta definido-NIH para cada órgão individual, incluindo Global Severity Rating (GSR), então atribuiu a resposta global de acordo com as definições de resposta da DECH crônica. As análises de ORR e DOR (duração da resposta) foram repetidas com KARA.

O estudo KD025-208 (N=54) foi um estudo de escala de dose, aberto, multicêntrico, de belumosudil para o tratamento de pacientes com DECH crônica que tinham recebido de 1 a 3 linhas anteriores de terapia sistêmica e necessitavam uma terapia adicional. O início de uma ou mais novas terapias sistêmicas para DECH crônica indicam uma nova linha de terapia. Belumosudil foi administrado oralmente em dose de 200 mg uma vez ao dia (n=17), 200 mg duas vezes ao dia (n=16), ou 400 mg uma vez ao dia (n=21). O tratamento concomitante da DECH crônica com corticosteroides e inibidores da calcineurina foi permitido.

O estudo KD025-213 (N=132) foi um estudo randomizado, aberto, multicêntrico de belumosudil para o tratamento de pacientes com DECHc que tinham recebido de 2 a 5 linhas anteriores de terapia sistêmica e necessitavam tratamento adicional. Houve 66 pacientes tratados com belumosudil 200 mg administrado oralmente uma vez ao dia, e outros 66 pacientes que receberam belumosudil 200 mg duas vezes ao dia. Tratamento concomitante com terapias de cuidado de suporte para DECHc foi permitido. Tratamento concomitante com terapia profilática de DECH e terapias sistêmicas padrão para DECHc foram permitidos desde que o paciente estivesse em uma dose estável por pelo menos 2 semanas antes do estudo. O início de uma nova terapia sistêmica para DECHc durante o estudo não foi permitido.

Entre ambos os estudos (KD025-213 e KD025-208), 186 pacientes adultos com DECHc foram recrutados e tratados com belumosudil: 200 mg uma vez ao dia (N=83), 200 mg duas vezes ao dia (N=82), e 400 mg uma vez ao dia (N=21). Os dados descritos abaixo incluem 83 pacientes tratados com o regime de 200 mg uma vez ao dia. Uma coluna separada fornece dados do estudo pivotal KD025-213 para 65 pacientes (excluindo o Sujeito 105-104 das análises, pois não foi documentado DECH ativo no início).

As características demográficas e de início de estudo estão resumidas na Tabela 1 e Tabela 2. As doenças subjacentes mais comuns levando ao transplante foram leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), síndromes mielodisplásicas (MDS) e leucemia linfocítica crônica (LLC).

Tabela 1. Características demográficas e de início de estudo nos Estudos de DECH crônica*

	KD025-208 (1-3 linhas anteriores) e KD025-213 (2-5 linhas anteriores)	KD025-213 (2-5 linhas anteriores) excluindo o sujeito 105-104
	200 mg uma vez ao dia (N=83)ⁱ	200 mg uma vez ao dia (N=65)ⁱⁱ
Idade, Mediana, Anos (mínimo, máximo)	53 (20, 77)	53 (21, 77)
Idade ≥ 65 Anos, n (%)	17 (20)	17 (26,2)
Homens, n (%)	55 (66,3)	42 (64,6)
Raça, n (%)		
Branca	70 (84,3)	54 (83,1)
Negra	6 (7,2)	6 (9,2)
Outra ou Não relatada	7 (8,4)	5 (7,7)
Tempo Desde o Diagnóstico de DECH Crônica, Mediana, Meses (mínimo, máximo)	25,3 (0,0, 162,4)	25,3 (1,9, 162,4)
Número de Linhas de Terapia anteriores, n (%)		
1	2 (2)	NA
2	26 (31,3)	23 (35,4)
3	23 (27,7)	12 (18,5)
4	17 (20,5)	15 (23,1)
≥5	15 (18,1)	15 (23)
Tratamento prévio de DECH crônica com ibrutinibe, n (%)	23 (27,7)	21 (32,3)
Refratário à Última Terapia, n (%) ^a	56 (80,4)	44 (80)
DECH crônica grave, n (%)	58 (69,7)	46 (70,8)
Taxa Global de Gravidade (GSR), Faixa mediana	7 (0, 9)	7 (2, 9)
≥ 4 órgãos envolvidos, n (%)	41 (49,4)	31 (47,7) ^b

^a Denominador exclui pacientes com situação desconhecida; NA: Não Aplicável

^b O número de órgãos envolvidos no início do estudo é avaliado por KARA

Tabela 2. Medicções sistêmicas concomitantes para DECHc*

	KD025-208 (1-3 linhas anteriores) e KD025-213 (2-5 linhas anteriores)	KD025-213 (2-5 linhas anteriores incluindo o sujeito 105-104)
	200 mg uma vez ao dia (N=83)	200 mg uma vez ao dia (N=66)
Terapia concomitante para DECH crônica, n (%)		
Corticosteroide	82 (98,8)	63 (95,5)
Dose basal, Mediana, equivalente de prednisona, mg/kg/dia	0,2	0,2
Tacrolimo	29 (34,9)	23 (34,8)
Sirolimo	17 (20,5)	18 (27,3)
Micofenolato de mofetila	11 (13,3)	11 (16,7)
ECP	21 (25,3)	19 (28,8)
Outros imunossupressores	5 (6)	NA

ECP: Fotoférese extracorpórea; NA: Não aplicável

No estudo KD025-213 (2 linhas anteriores incluindo sujeito 105-104) 200 mg uma vez ao dia (N=66) os órgãos envolvidos no início do estudo foram pele (83,3%), olhos (72,7%), articulações/fáscia (77,3%), boca (45,5%), pulmões (36,4%), esôfago (28,8%), trato gastrointestinal (GI) superior (19,7%), GI inferior (9,1%) e fígado (13,6%).

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3. Melhor Taxa de Resposta Global (ORR) e Outros Resultados de Eficácia em Estudos de DECH crônica*

	Belumosudil	
	KD025-208 (1-3 linhas anteriores) e KD025-213 (2-5 linhas anteriores) 200 mg uma vez ao dia (N=83)	KD025-213 (2-5 linhas anteriores excluindo o sujeito 105-104) 200 mg uma vez ao dia (N=65)
Taxa de Resposta Global (%) ^a	59 (71,1)	49 (75%) ^b
95% CI	(60,1, 80,5)	(63,1, 85,2)
Duração da Resposta por K-M, Mediana, Meses, IC 95% (Baseado na população de respondedores)	NR (NR, NR) ^c	1,9 (1,2, 2,9) ^d
Diminuição ≥7 Pontos no Escore da Escala de Sintomas de Lee em Avaliações Consecutivas, n (%)	31 (37,3)	34 (52,3)

CI = Intervalo de Confiança; K-M = Kaplan Meier; NR = Não Atingido; KARA = Kadmon Algorithmic Response Assessment

^a Respostas avaliadas por investigadores baseado no 2014 NIH Response Criteria

^b ORR é definida como a proporção de pacientes com a melhor ORR de CR ou PR até o Ciclo 7 Dia 1

^c Duração da resposta é definida como o tempo da primeira documentação de resposta até o tempo do início de uma nova terapia sistêmica para DECHc.

^d Esta população com resposta é definida baseado na situação de resposta do KARA. Duração de resposta é definida como o tempo da primeira resposta ORR até a progressão da doença em qualquer medida de órgão em comparação ao nadir, nova terapia sistêmica, ou morte, o que ocorrer primeiro.

No estudo KD025-213, resposta completa (CR) foi alcançada em 4 pacientes junto com resposta parcial (PR) sendo alcançada pela maioria dos pacientes até o Ciclo 7 Dia 1. O tempo mediano para a resposta até o Ciclo 7 Dia 1 foi de 1,8 semanas (faixa, 0,9 a 5,6 semanas). Em pacientes que alcançaram resposta (N=49), não ocorreu nenhuma morte ou início de nova terapia sistêmica em 65% (95% CI: 0,49, 0,77) dos pacientes por pelo menos 12 meses a partir da resposta.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos e imunomoduladores. ATC code: L04AA48 belumosudil

Classe farmacológica: Belumosudil é um inibidor seletivo de quinase, bobina enrolada associada a Rho contendo a proteína quinase 2 (ROCK2).

Eletrofisiologia cardíaca

Em uma dose 5 vezes maior que a recomendada, belumosudil não prolonga o intervalo QT em nenhuma extensão clinicamente relevante.

Mecanismo de Ação

Belumosudil é um inibidor da proteína quinase associada a Rho (ROCK) que inibe ROCK2 e ROCK1 com valores de IC50 de aproximadamente 100 nM e 3 µM, respectivamente. Belumosudil regulou para baixo as respostas pró inflamatórias via regulação da fosforilação STAT3/STAT5 e ajuste do equilíbrio Th17/Treg nos ensaios de células-T humanas ex-vivo ou in vitro. Belumosudil também inibiu a sinalização aberrante pro-fibrótica, in vitro. In vivo, belumosudil demonstrou atividade em modelos animais de DECH crônica.

Propriedades farmacocinéticas

Os seguintes parâmetros farmacocinéticos são apresentados para os pacientes com DECH crônica que receberam belumosudil 200 mg uma vez ao dia, a menos que especificado de forma diferente. A AUC média no estado de equilíbrio (% coeficiente de variação, % CV) e Cmax do belumosudil foram 22.700 (48%) h*ng/ml e 2390 (44%) ng/ml, respectivamente. Belumosudil Cmax e AUC aumentaram de maneira proporcional ao longo da faixa de dose entre 200 e 400 mg (1 a 2 vezes a dose diária recomendada). A taxa de acumulação de belumosudil foi 1,35.

Absorção

O Tmax mediano de belumosudil no estado de equilíbrio foi de 1,98 a 2,53 horas após a administração de 200 mg uma vez ao dia em pacientes. A biodisponibilidade média (%CV) foi 63,7% (17,3%) após uma dose única de belumosudil em indivíduos saudáveis.

Efeito de Alimento

Em indivíduos saudáveis, a administração de uma dose única de 200 mg de belumosudil com uma refeição com alto teor de gorduras e calorias (800 a 1.000 calorias com aproximadamente 50% do conteúdo total de calorias da refeição advindos de gordura) aumentou o Cmax de belumosudil em 2,2 vezes e a AUC em 2 vezes em relação aos valores obtidos após uma administração em jejum. O Tmax mediano foi atrasado em 0,5 horas.

Distribuição

A média geométrica do volume de distribuição após uma dose única de belumosudil em indivíduos saudáveis foi 184 L (geo CV% 67,7%).

A ligação de belumosudil à albumina sérica humana e glicoproteína α 1-ácida humana foi de 99,9% e 98,6%, respectivamente, in vitro.

Metabolismo

Belumosudil é primariamente metabolizado pelo CYP3A4 e em menor extensão pelo CYP2C8, CYP2D6, e UGT1A9, in vitro.

Excreção

Após uma dose única oral de belumosudil radiomarcado, em indivíduos saudáveis, 85% da radioatividade foi recuperada nas fezes (30% como inalterada) e menos de 5% foram recuperados na urina.

Eliminação

A meia-vida de eliminação do belumosudil em pacientes (% coeficiente de variação [CV]) foi de 19,0 h (39%).

O clearance de belumosudil em pacientes (%CV) foi 9,83 L/h (46%).

Populações especiais

Gênero

Baseado na análise da população PK, não houve efeitos significantes do sexo na farmacocinética de belumosudil.

Raça

Baseado na análise da população PK, não houve efeitos significantes da raça na farmacocinética de belumosudil.

Idosos

Não se espera que a idade afete a farmacocinética de belumosudil, baseado nos dados clínicos.

Crianças

A farmacocinética do belumosudil não foi estudada na população pediátrica abaixo de 12 anos de idade.

Insuficiência Hepática

Em um estudo de dose única, a exposição ao belumosudil aumentou em $\leq 1,5$ -vezes em indivíduos com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) e moderada (Child-Pugh B). Em indivíduos com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C), a AUC de belumosudil aumentou 4,21-vezes enquanto não houve efeito aparente na Cmax (aumento de 1,32-vezes), comparado aos indivíduos com função hepática normal.

Após uma dose única de 200 mg de belumosudil, as alterações na exposição ao belumosudil em indivíduos com graus variados de comprometimento hepático com base no escore de Child-Pugh sem DECH hepática em relação a indivíduos com função hepática normal são mostradas na Tabela 4.

Tabela 4. Efeito de vários graus de comprometimento hepático na exposição ao belumosudil

Categoria de Comprometimento Hepático	Alterações na exposição ao belumosudil em indivíduos com insuficiência hepática em comparação com indivíduos com função hepática normal			
	Concentrações totais (livres + ligadas)		Concentrações Livres	
	Cmax	AUC	Cmax	AUC
Leve (Child-Pugh A)	Aumento de 1,2 vezes	Aumento de 1,4 vezes	Redução de 14%	Redução de 19%
Moderado (Child-Pugh B)	Redução de 6%	Aumento de 1,5 vezes	Redução de 12%	Aumento de 1,4 vezes
Grave (Child-Pugh C)	Aumento de 1,3 vezes	Aumento de 4,2 vezes	Aumento de 5,4 vezes	Aumento de 16 vezes

Insuficiência Renal

A farmacocinética do belumosudil não é afetada por insuficiência renal leve a moderada. O efeito da insuficiência renal grave na farmacocinética do belumosudil não foi estudado.

Estudos de Interação Medicamentosa

Estudos Clínicos e Abordagens Baseadas em Modelos sobre os Efeitos de Outras Drogas sobre Belumosudil
 Inibidores Fortes do Citocromo P450 (CYP) 3A: Não houve efeito clinicamente significativo sobre a exposição ao belumosudil quando coadministrado com itraconazol em indivíduos saudáveis.

Indutores fortes do CYP3A4: A coadministração de rifampina diminuiu o Cmax de belumosudil em 59% e AUC em 72% em indivíduos saudáveis.

Indutores moderados do CYP3A: Espera-se que coadministração de efavirenz diminua o Cmax de belumosudil em 19% e AUC em 35% em indivíduos saudáveis.

Inibidores da Bomba de Próton: A coadministração de rabeprazol diminuiu o Cmax de belumosudil em 87% e AUC em 80%, e a coadministração de omeprazol diminuiu o Cmax de belumosudil em 68% e AUC em 47% em indivíduos saudáveis.

Efeitos de Belumosudil sobre Outras Drogas

Sistemas enzimáticos

Substratos CYP3A: Espera-se que a coadministração de belumosudil aumente o Cmax e AUC do midazolam (um substrato CYP3A sensível) aproximadamente 1,26- e 1,47-vezes, respectivamente.ⁱⁱⁱ

Substratos CYP2C9: Não se espera que a coadministração de belumosudil tenha efeito clinicamente significativo sobre a exposição dos substratos do CYP2C9 (tal como a varfarina).

Substratos CYP2C8: Não se espera que a coadministração de belumosudil tenha efeito clinicamente significativo sobre a exposição dos substratos do CYP2C8 que não sejam substrato do OATP1B1.

Sistemas de transporte

Substratos OATP1B1/BCRP: A coadministração de belumosudil aumenta o Cmax e AUC da rosuvastatina em 3,6 e 4,6-vezes, respectivamente.

Substratos da glicoproteína-P (P-gp): A coadministração de belumosudil aumenta a exposição de dabigatrana em 2-vezes, indicando um potencial moderado para inibir o transporte de substratos da P-gp.

Estudos In Vitro

Sistemas Enzimáticos: Belumosudil é um inibidor de CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 e UGT1A9.

Sistemas de Transporte: Belumosudil é um substrato da glicoproteína-P (P-gp). Belumosudil inibe BCRP, P-gp, e OATP1B1 em concentrações clinicamente relevantes.

3.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Em um estudo de fertilidade em ratos machos e fêmeas e desenvolvimento embrionário inicial, animais machos tratados com belumosudil foram acasalados com fêmeas não tratadas, ou machos não tratados foram acasalados com fêmeas tratadas com belumosudil. Belumosudil foi administrado oralmente em doses de 50, 150 ou 275 mg/kg/dia a ratos machos 70 dias antes e durante o período de acasalamento, e para ratas fêmeas 14 dias antes do acasalamento e até o Dia 7 da Gestação. Na dose de 275 mg/kg/dia, achados adversos nas ratas fêmeas (tratadas com belumosudil ou não tratadas, mas acasaladas com machos tratados) em relação ao desenvolvimento embrionário inicial incluíram aumento da perda pré- ou pós-implantação e diminuição do número de embriões viáveis. A administração de belumosudil a ratos machos a uma dose de 275 mg/kg/dia resultou em achados de esperma anormal (motilidade reduzida, contagem reduzida e aumento na porcentagem de esperma anormal), e alterações nos testículos/epidídimos (peso reduzido e degeneração). A fertilidade foi reduzida em machos, mas não em fêmeas tratadas na dose de 275 mg/kg/dia.

Alterações adversas nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos também ocorreram, de forma geral, em estudos toxicológicos de 3 e 6 meses. Nos machos, os achados incluíram degeneração dos espermatozoides na dose de belumosudil de 50 mg/kg/dia em ratos e 35 mg/kg/dia em cães. A exposição (AUC) nas doses de 50 mg/kg/dia em ratos machos e 35 mg/kg/dia em cães machos foi 1,1 vez a exposição clínica na dose recomendada para humanos de 200 mg/dia.

As alterações foram reversíveis em cães, mas não totalmente reversíveis em ratos.

Em ratas, as alterações incluíram pesos uterinos mais baixos, que se correlacionaram com hipoplasia uterina/cervical e diminuição do desenvolvimento folicular nos ovários, relacionadas à redução adversa do peso corporal devido à menor ingestão alimentar, na dose de 275 mg/kg/dia [correspondente a 9 vezes a exposição em pacientes na dose recomendada para humanos de 200 mg/dia].

As alterações foram totalmente revertidas durante o período de recuperação de 4 semanas.

Estudos de desenvolvimento embrio-fetal foram conduzidos em ratos com administração de belumosudil a animais prenhes durante o período de organogênese em doses orais de 25, 50, 150, e 300 mg/kg/dia em um estudo exploratório e doses de 15, 50, e 150 mg/kg/dia em um estudo pivotal. No estudo exploratório piloto, a toxicidade materna e efeitos no desenvolvimento embrio-fetal foram observados. Toxicidade materna (ganho de peso corporal reduzido) ocorreram nas doses de 150 e 300 mg/kg/dia. Aumento de perda pós-implantação ocorreu a 50 e 300 mg/kg/dia. Malformações fetais foram observadas a ≥ 50 mg/kg/dia e incluíram ausência de ânus e cauda, onfalocele, e cabeça com formato de cúpula. A exposição (AUC) a 50 mg/kg/dia em ratos é aproximadamente 1,4 vezes a exposição humana na dose recomendada de 200 mg diário.

No estudo de desenvolvimento embrio-fetal em coelhos, a administração de doses orais de belumosudil de 50, 125, e 225 mg/kg/dia durante o período de organogênese a animais prenhes resultou em toxicidade materna e efeitos sobre o desenvolvimento embrio-fetal. Toxicidade materna (perda de peso corporal e mortalidade) foi observada em doses ≥ 125 mg/kg/dia. Efeitos embrio-fetais foram observados em doses ≥ 50 mg/kg/dia e incluíram aborto espontâneo, aumento de perda pós-implantação, porcentagem diminuída de fetos vivos, malformações, e peso corporal fetal diminuído. Malformações incluíram aquelas na cauda (curta), costelas (ramificadas, fundidas ou deformadas), estérnebras (fundidas), e arcos neurais (fundidos, desalinhados e deformados). A exposição (AUC) a 50 mg/kg/dia em coelhos é aproximadamente 0,08 vezes a exposição humana na dose recomendada de 200 mg diário.

Foram conduzidos estudos com administração oral repetida de belumosudil por até 6 meses em ratos e 3 meses em cães. O Nível Sem Efeito Adverso Observado (NOAEL) no estudo de 6 meses em ratos, com período de recuperação de 4 semanas, foi < 50 mg/kg/dia para machos e 125 mg/kg/dia para fêmeas (<1,1 a 7,4 vezes a AUC na dose recomendada em humanos). Em um estudo de 3 meses em cães, belumosudil foi administrado nas doses de 35, 70 e 125 mg/kg/dia, com 4 semanas de recuperação. O Nível Sem Efeito Adverso Observado (NOAEL) foi de <35 mg/kg/dia para machos e 35 mg/kg/dia para fêmeas (~1 vez a AUC humana).

A relação de exposição indica a diferença entre a exposição em animais no NOAEL e a exposição em humanos na dose recomendada de 200 mg uma vez ao dia (ver Tabela 5).

Tabela 5. Resumo das relações de exposição animal/humana após administração repetida nos estudos toxicológicos de roedores e não roedores

Espécie	Tipo	Duração do estudo	Recuperação	Gênero	Doses testadas (mg/kg/dia)	Relação de exposição QD
Rato		6 meses	4 semanas	M	<50 ^a ; 125; 275	<1.1 ^a
		6 meses	4 semanas	F	50; 125 ; 275	7.4 ^a
Cão	Toxicologia	3 meses	4 semanas	M	<35 ^b ; 70; 125	<1.1
			4 semanas	F	35 ; 70; 125	1.0

^a Taxa de exposição apresentada com base em dados de exposição toxicocinética de 6 meses.

^b nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) em negrito

Abreviaturas: QD = uma vez ao dia; F = feminino; M = masculino; NA = Não aplicável

Após a administração de belumosudil a ratos e/ou cães, os efeitos adversos observados numa ou em ambas as espécies incluíram toxicidades no trato gastrointestinal (IG) (vômitos, fezes moles e/ou conteúdo anormal preto, aumento da salivação), fígado (enzimas hepáticas elevadas, hipertrofia/aumento do peso do órgão e colestase/inflamação), rins (aumento do azoto ureico no sangue [BUN], alterações tubulares, pigmentação, gotículas de proteína intracelular no epitélio), sistema hemolinfóide (anemia regenerativa) e sistema reprodutivo.

A toxicidade do sistema reprodutivo envolveu os órgãos reprodutivos masculino e feminino e os tecidos associados. Nas fêmeas, as alterações incluíram pesos uterinos mais baixos que se correlacionaram com hipoplasia uterina / cervical e diminuição do desenvolvimento folicular em ratos a 275 mg / kg / dia relacionada à redução do peso corporal devido ao menor consumo de alimentos, o que levaria ao comprometimento funcional da fertilidade; Os achados foram reversíveis. No sexo masculino de ratos e cães, as toxicidades incluíram menor peso do epidídimo e dos testículos associados à degeneração bilateral multifocal dos espermatozoides no epidídimo e nos testículos e espermátides multinucleadas nos testículos; nos estudos de dose repetida as mudanças foram reversíveis em cães, mas não totalmente reversível em ratos

Toxicologia Animal e/ou Farmacologia

Estudos de dose oral repetida com belumosudil de até 6-meses em ratos e 9-meses em cães foram conduzidos. No estudo de 6-meses em ratos, belumosudil foi administrado por gavagem oral a 50, 125, e 275 mg/kg/dia.

O nível-de-não-observação-de-efeito-adverso (NOAEL) no estudo de 6-meses foi 275 mg/kg/dia [machos] /125 mg/kg/dia [fêmeas] (~5- a 7-vezes a AUC na dose recomendada em humanos). Em um estudo de 3-meses em cães, cápsulas de gelatina de belumosudil foram administradas oralmente a 35, 70, e 125 mg/kg/dia com 4 semanas de recuperação. Em um estudo de 9-meses separado, cápsulas de gelatina de belumosudil foram administradas oralmente a 5, 20, e 40 mg/kg/dia. Os NOAELs nos estudos de 3-meses e 9-meses em cães foram 35 mg/kg/dia (~1-vez a AUC humana) e 40 mg/kg/dia (~1- vez a AUC humana), respectivamente. Após a administração de belumosudil a ratos e/ou cães, os efeitos adversos observados em uma ou ambas as espécies incluíram toxicidades no trato gastrointestinal (GI) (êmeese, fezes moles, e/ou conteúdos pretos anormais, aumento na salivação), fígado (enzimas hepáticas elevadas, hipertrofia/peso do

órgão aumentado, e colestase/inflamação), rim (aumento do nitrogênio ureico no sangue [BUN], alterações tubulares, pigmentação, gotículas de proteína intracelular no epitélio), sistema hemolinfóide (anemia regenerativa), e sistema reprodutor. A toxicidade do sistema reprodutor envolveu os órgãos reprodutores e tecidos associados tanto de machos quanto de fêmeas. Em fêmeas, as alterações incluíram pesos uterinos baixos que correlacionaram com hipoplasia uterina/cervical e diminuição do desenvolvimento folicular em ratos a 275 mg/kg/dia; os achados foram reversíveis. Em machos, as toxicidades incluíram epidídimos e pesos dos testículos menores associados com degeneração de espermatozoides bilateral multifocal no epidídimo e testículos, e, e espermátides multinucleadas nos testículos, e as alterações foram reversíveis.

Carcinogenicidade e mutagenicidade ou genotoxicidade

Estudos de carcinogenicidade não foram conduzidos com belumosudil.

Belumosudil não foi genotóxico no teste de mutagenicidade bacteriana in vitro (Ames), teste de aberração cromossômica in vitro em linfócitos sanguíneos periféricos humanos (HPBL) ou no teste de micronúcleo da medula óssea de rato in vivo.

Fototoxicidade

In-vitro belumosudil demonstrou foto-absorbância entre 290 e 370 nm e potencial fototóxico no Teste de Captação de Vermelho Neutro 3T3 in vitro. Não foram conduzidos estudos de fototoxicidade em animais. Baseado no relato padrão de eventos adversos na fase 1/2, belumosudil não demonstrou qualquer fototoxicidade ocular clinicamente relevante ou eventos adversos relacionados à pele nos pacientes.

4. 4. CONTRAINDICAÇÕES

Belumosudil é contraindicado em pacientes que são hipersensíveis ao insumo ativo ou a qualquer ingrediente da formulação.

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose.

Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática a cada 30 dias.

5. 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Toxicidade embrio-fetal

Baseado nos achados em animais e no seu mecanismo de ação, belumosudil pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Em estudos de reprodução animal, a administração de belumosudil a ratos e coelhos prenhes durante o período de organogênese causou resultados adversos de desenvolvimento incluindo mortalidade embrio-fetal e malformação em exposições maternas (AUC) menores que aquelas em pacientes na dose recomendada.

Alertar mulheres grávidas do risco potencial para o feto. Alertar mulheres com potencial reprodutivo e homens com parceiras com potencial reprodutivo para usar contracepção efetiva durante o tratamento com belumosudil e por pelo menos uma semana após a última dose de belumosudil.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Fertilidade

Não há dados em humanos disponíveis para determinar os efeitos potenciais de belumosudil na fertilidade de mulheres e homens.

Os estudos de toxicidade por dose repetida de belumosudil em ratos demonstraram efeitos de toxicidade geral que manifestam baixo peso corporal que podem levar a uma diminuição da fertilidade feminina (ver Seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Baseado nos achados em testículos de ratos e cães, belumosudil pode prejudicar a fertilidade masculina. (ver Seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Gravidez

Verificar a situação de gravidez de mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar o tratamento com belumosudil.

Baseado nos achados dos estudos em animais e o mecanismo de ação, belumosudil pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Não há dados disponíveis sobre o uso de belumosudil em mulheres grávidas. Não se pode concluir sobre a segurança do uso de belumosudil durante a gravidez. O uso de belumosudil em mulheres grávidas não é recomendado.

Contraceção

Mulheres

Alertar mulheres com potencial reprodutivo para usar contraceção efetiva durante o tratamento com belumosudil e por pelo menos uma semana após a última dose de belumosudil. Se esta droga for usada durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida durante o tratamento, a paciente deve ser informada sobre o risco potencial para o feto.

Homens

Alertar pacientes homens com parceiras mulheres com potencial reprodutivo para usar contraceção efetiva durante o tratamento com belumosudil e por pelo menos uma semana após a última dose de belumosudil.

Categoria de Risco de Gravidez - C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Aleitamento

Não há dados em humanos ou animais disponíveis para avaliar o impacto do belumosudil sobre a produção de leite, sua presença no leite materno, ou seus efeitos sobre o bebê em aleitamento. Não se pode concluir se o belumosudil é seguro para o uso durante o aleitamento. O aleitamento não é recomendado durante o tratamento com belumosudil e por pelo menos uma semana após a última dose.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Conteúdo. Belumosudil não tem influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. A situação clínica e as reações adversas experimentadas pelo paciente devem ser consideradas quando avaliar a capacidade do paciente para realizar tarefas que requerem capacidades de julgamento, motoras ou cognitivas.

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose.

Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática a cada 30 dias.

6. 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

EFEITO DE OUTRAS DROGAS SOBRE BELUMOSUDIL

Indutores Fortes do CYP3A4

A coadministração de belumosudil com indutores fortes do CYP3A diminui a exposição do belumosudil (ver Seção 3, Características Farmacológicas), que pode reduzir a eficácia do belumosudil. Aumentar a dose de belumosudil quando coadministrado com indutores fortes do CYP3A.

Inibidores da Bomba de Próton

A coadministração de belumosudil com inibidores da bomba de próton diminui a exposição do belumosudil (ver Seção 3, Características Farmacológicas), que pode reduzir a eficácia do belumosudil. Aumentar a dose de belumosudil quando coadministrado com inibidores da bomba de próton.

EFEITO DE OUTRAS DROGAS SOBRE BELUMOSUDIL

Certos substratos UGT1A1

Evite a administração concomitante de belumosudil com substratos UGT1A1 para os quais alterações mínimas de concentração podem levar a toxicidades graves. Se a administração concomitante não puder ser evitada, diminua a(s) dose(s) de substratos UGT1A1 de acordo com as respectivas Informações de Prescrição.

Belumosudil é um inibidor de UGT1A1. Coadministração de Belumosudil com um substrato UGT1A1 diminuíram as concentrações plasmáticas do metabólito glucuronídeo (consulte a seção 13.3, Farmacocinética), o que pode aumentar o risco de reações adversas relacionadas a substratos sensíveis de UGT1A1.

Certos substratos P-gp, OATP1B1 e BCRP

Evite a administração concomitante de Belumosudil com P-gp (por exemplo, dabigatрана), substratos OATP1B1 e BCRP (por exemplo, rosuvastatina), para os quais alterações mínimas de concentração podem levar a toxicidades graves. Se a administração concomitante não puder ser evitada, diminua a(s) dose(s) dos substratos P-gp, OATP1B1 e BCRP de acordo com as respectivas informações de prescrição.²¹

Belumosudil é um inibidor da P-gp, OATP1B1 e BCRP. Coadministração de Belumosudil com P-gp, OATP1B1 e BCRP substratos aumentaram suas concentrações plasmáticas (ver Seção 3.2, Propriedades Farmacocinéticas), o que pode aumentar o risco de reações adversas relacionadas a esses substratos.

Certos substratos do CYP1A2

Evitar a coadministração de belumosudil com substratos sensíveis do CYP1A2, para os quais alterações mínimas na concentração podem levar a toxicidades graves. Caso a coadministração não possa ser evitada, deve-se reduzir a dose do(s) substrato(s) do CYP1A2 de acordo com as respectivas informações de prescrição.

A coadministração de belumosudil com substratos sensíveis do CYP1A2 (por exemplo, cafeína) prevê-se que aumente a exposição ao substrato do CYP1A2 (ver Seção 3.2 Propriedades Farmacocinéticas).

Interações Droga-Alimento

Em indivíduos saudáveis, a administração de uma dose única de 200 mg de belumosudil com uma refeição rica em gorduras e calorias (800 a 1.000 calorias com aproximadamente 50% do conteúdo total de calorias da refeição advindos de gordura) aumentou o C_{max} de belumosudil em 2,2 vezes e a AUC em 2 vezes em relação aos valores obtidos após uma administração em jejum. O T_{max} mediano foi atrasado em 0,5 horas..

7. 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Dispensar ao paciente somente na embalagem original. Armazenar na embalagem original para proteger da umidade. Tampar o frasco cada vez que for aberto. Não descartar o dessecante.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem

Após aberto, válido por 30 dias.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Rezurock é um comprimido revestido amarelo com a gravado com KDM de um lado e 200 do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de belumosudil é 200 mg administrada oralmente uma vez ao dia.

Modificações de Dose

As modificações de dose de belumosudil recomendadas em caso de reações adversas são fornecidas abaixo.

Tabela 6. Modificações de Dose Recomendadas para Belumosudil para Reações Adversas

Reação Adversa	Gravidade*	Modificação da Dose de Belumosudil
Hepatotoxicidade	ALT ou AST Grau 3 (>5 a 20 × ULN) ou bilirrubina Grau 2 (>1,5 a 3 × ULN)	Suspender belumosudil até recuperação para ≤ Grau 1, então retornar para a dose recomendada de belumosudil.
	Grade 4 ALT ou AST Grau 4 (>20 × ULN) ou bilirrubina Grau ≥3 (>3 × ULN)	Permanentemente descontinuar o belumosudil.
Outras reações adversas	Grau 3	Suspender belumosudil até recuperação para ≤ Grau 1, então retornar para a dose recomendada de belumosudil.
	Grau 4	Permanentemente descontinuar o belumosudil.

Modificação de Dose Devido a Interações Medicamentosas

Indutores Fortes do CYP3A

Aumentar a dose de belumosudil para 200 mg duas vezes ao dia quando coadministrado com indutores fortes do CYP3A.

Inibidores da Bomba de Próton

Aumentar a dose de belumosudil para 200 mg duas vezes ao dia quando coadministrado com inibidores da bomba de próton.

Populações Especiais

Pacientes Pediátricos

A segurança e eficácia dos comprimidos de belumosudil em pacientes pediátricos com menos de 12 anos não foram estabelecidas.

Pacientes Idosos

Não é recomendado ajuste de dose para maiores de 65 anos. Dos 186 pacientes com DECH crônica em estudos clínicos de belumosudil, 25,8% tinham 65 anos ou mais. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia de entre estes pacientes e pacientes mais jovens.

Insuficiência Hepática

Não é recomendado ajuste de dose quando administrar belumosudil a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (Child-Pugh A e B). A segurança e eficácia de belumosudil em insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) não foram avaliadas. Para os pacientes com insuficiência hepática grave pré-existente (Child-Pugh C), considerar os riscos e os benefícios potenciais antes de iniciar o tratamento com belumosudil.

Monitorar os pacientes frequentemente para reações adversas

Insuficiência Renal

Não é recomendado ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. O efeito da insuficiência renal grave não foi avaliado.

Administração

Os comprimidos de belumosudil devem ser administrados oralmente uma vez ao dia junto com uma refeição, aproximadamente no mesmo horário cada dia.

Se o paciente esquecer uma dose de belumosudil, instruir o paciente a não tomar doses extras para compensar a dose esquecida.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte escala de frequência CIOMS é usada, quando aplicável: Muito comum $\geq 10\%$; Comum ≥ 1 e $< 10\%$; Incomum $\geq 0,1$ e $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ e $< 0,1\%$; Muito rara $\geq 0,01\%$; Desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

ESTUDOS CLÍNICOS

Dados dos Estudos Clínicos

Em dois estudos clínicos abertos (Estudo KD025-213 e Estudo KD025-208), 83 pacientes adultos com DECH crônica foram tratados com belumosudil 200 mg uma vez ao dia. Até 19 de fevereiro de 2020, o tempo mediano de acompanhamento foi 9,2 meses, e a duração do tratamento mediana foi de 6,9 meses (faixa de 0,5 a 38,7 meses).

Até 19 de fevereiro de 2020, as reações adversas mais comuns observadas nos pacientes com DECH crônica tratados com belumosudil 200 mg uma vez ao dia nos estudos clínicos ($\geq 20\%$) foram fadiga, diarreia, infecção do trato respiratório superior, náusea, dispneia, tosse, edema periférico e vômito. As reações adversas mais comuns de Grau 3 ou 4 ($\geq 5\%$) foram pneumonia (7,2%), hiperglicemia (6,0%), e hipertensão (6,0%).

As razões mais frequentes para descontinuação foram progressão da DECH crônica (13%) e recorrência da doença subjacente (8%) em pacientes com DECH crônica tratados com 200 mg uma vez ao dia. As reações adversas mais comuns levando à descontinuação foram náusea (2,4%) e dor de cabeça (2,4%). As reações adversas que levaram à interrupção da dose em 28,9% dos pacientes foram principalmente infecções (14,5%) incluindo pneumonia (6,0%). Outras reações adversas ($\geq 2\%$) levando à interrupção da dose foram diarreia (3,6%), hipotensão (2,4%), vômito (2,4%), e pirexia (2,4%). As reações adversas emergentes do tratamento mais comumente relatadas ($\geq 10\%$ dos indivíduos tratados com belumosudil) estão resumidas por sistema de classe de órgãos e termo preferido para indivíduos com DECH crônica na Tabela 7

Tabela 7. Eventos Adversos Emergentes do Tratamento Muito Comuns ($\geq 10\%$) por Classe de Sistema de Órgãos e Termo Preferido (População de Segurança)

Reação Adversa	Belumosudil 200 mg uma vez ao dia (N=83)	
	Todos os Graus ^a (%)	Grau 3-4 ^a (%)
Transtorno do Sistema sanguíneo e linfático		
Anemia	12,0	4,8
Transtornos Gastrointestinais		
Diarreia	32,5	3,6
Náusea	28,9	2,4
Vômito	21,7	2,4
Disfagia	15,7	0
Dor abdominal	12,0	1,2
Transtornos Gerais e Condições do Local de Administração		
Fadiga	39,8	1,2
Edema periférico	24,1	1,2
Pirexia	16,9	1,2
Infecções e infestações		
Infecção do trato respiratório superior	30,1	0
Pneumonia	10,8	7,2
Injúria, intoxicação e complicações do procedimento		
Contusão	12,0	0
Investigações		
Aumento da alanina	12,0	1,2

aminotransferase		
Aumento da aspartato aminotransferase	12,0	1,2
Aumento da Gama-Glutamil transferase	10,8	4,8
Transtornos do metabolismo e nutrição		
Diminuição do apetite	14,5	1,2
Hiperglicemia	13,3	6,0
Transtornos musculoesqueléticos e dos tecidos conectivos		
Espasmo muscular	15,7	0
Artralgia	13,3	2,4
Transtornos do Sistema Nervoso		
Dor de cabeça	18,1	0
Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino		
Dispneia	26,5	3,6
Tosse	24,1	0
Congestão nasal	12,0	0
Tosse produtiva	10,8	0
Transtornos vasculares		
Hipertensão	19,3	6,0
^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0 and version 4.03.		

Descrição de Anormalidades Laboratoriais Seleccionadas

A Tabela 8 abaixo mostra as variações no grau do Critério Comum de Terminologia (CTC) do basal ao máximo pós-basal para a população de segurança, grupo de análise 1 no Resumo Integrado de Segurança (ISS) do estudo KD-025 para 83 pacientes nos estudos de DECH crônica (KD025-208 e KD025-213) que receberam belumosudil 200 mg uma vez ao dia.

Tabela 8. Anormalidades laboratoriais seleccionadas em pacientes com DECHc que receberam belumosudil.

Parâmetro	BELUMOSUDIL 200 mg uma vez ao dia (N=83)		
	Grau 0-1 Basal	Grau 2-4 Max Pós	Grau 3-4 Max Pós
	N	%	%
Química			
Diminuição do fosfato	76	28	7
Aumento da gama glutamil transferase	47	21	11
Diminuição do cálcio	82	12	1
Aumento da fosfatase alcalina	80	9	0
Aumento do potássio	82	7	1
Aumento da alanina aminotransferase	83	7	2
Aumento da creatinina	83	4	0
Hematologia			
Diminuição dos linfócitos	62	29	13
Diminuição da hemoglobina	79	11	1
Diminuição das plaquetas	82	10	5
Diminuição da contagem de neutrófilos^a	17	0	0

^aDados de neutrófilos somente para o estudo KD025-208.

Relato de reações adversas suspeitas

É importante relatar reações adversas suspeitas após o registro do medicamento. Isto permite o contínuo monitoramento da relação risco-benefício do medicamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. 10. SUPERDOSE

Não há experiência específica no gerenciamento de superdose de belumosudil em pacientes. Não há antídoto conhecido para superdoses com belumosudil. Doses únicas de até 1000 mg foram administradas com tolerabilidade aceitável em voluntários saudáveis. No caso de uma superdose, tomar todas as medidas de suporte apropriadas imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

Registro: 1.83260509.0011

Importado e Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano - SP

CNPJ: 10.588.595/0010-92

Produzido por:

UPM PHARMACEUTICALS

Bristol - Estados Unidos da América

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



IB030725

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/09/2025.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/03/2024	0261573/24-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2024	0261573/24-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/09/2025	VP Inclusão de texto de VP VPS Inclusão de texto de VPS	VP/VPS	200 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30