

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

REZUROCK 200 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mésylate de bélumosudil 242,5 mg
Quantité correspondant à bélumosudil..... 200 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé oblong jaune pâle portant la mention « KDM » gravée sur une face et « 200 » gravée sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

REZUROCK est indiqué pour le traitement des patients adultes et des enfants âgés de 12 ans et plus atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GVHD chronique) après l'échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement systémique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de REZUROCK est de 200 mg par voie orale une fois par jour jusqu'à la progression de la GVHD chronique nécessitant un nouveau traitement systémique.

Population particulière

Affections rénales

Le traitement par REZUROCK n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte rénale sévère préexistante. Pour les patients présentant une atteinte rénale sévère préexistante, tenir compte des risques et des bénéfices potentiels avant d'instaurer un traitement par REZUROCK (voir rubrique 5.2).

Affections hépatiques

Évitez l'utilisation chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée (Child-Pugh B) ou une atteinte hépatique sévère (Child-Pugh C) sans GVHD hépatique.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé lors de l'administration de REZUROCK à des patients présentant une atteinte hépatique légère.

Patients âgés

Sur les 186 patients présentant une GVHD chronique dans les études cliniques avec REZUROCK, 26 % étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence cliniquement significative de sécurité d'emploi ou d'efficacité de REZUROCK n'a été observée par rapport aux patients plus jeunes.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de REZUROCK chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus ont été établies. L'utilisation de REZUROCK dans ce groupe d'âge est étayée par des preuves issues d'études adéquates bien contrôlées portant sur REZUROCK chez des adultes avec des données pharmacocinétiques supplémentaires pour la population démontrant que l'âge et le poids n'avaient pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la substance médicamenteuse, que l'exposition à la substance médicamenteuse devrait être similaire entre les adultes et les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus, et que l'évolution de la maladie est suffisamment similaire chez les patients adultes et pédiatriques pour permettre l'extrapolation, aux patients pédiatriques des données obtenues chez les adultes.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de REZUROCK chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Voie orale.

Administrer au milieu d'un repas avec un verre d'eau, sans couper, écraser ou mâcher les comprimés, environ à la même heure chaque jour.

En cas d'oubli d'une dose quotidienne de REZUROCK, la dose manquée doit être prise dès que possible le même jour. Il faudra ensuite reprendre le calendrier normal des administrations dès le lendemain. Les patients ne doivent pas prendre de doses supplémentaires pour compenser l'omission de prise.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Toxicité embryo-fœtale

D'après les résultats chez l'animal et le mécanisme d'action du traitement, REZUROCK peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Dans les études de reproduction chez l'animal, l'administration de bélumosudil à des rates et des lapines gravides pendant la période d'organogenèse a entraîné des anomalies sur le développement, y compris une mortalité embryo-fœtale et des malformations, à des expositions maternelles (ASC) inférieures à celles recommandées chez les patientes. Informer les femmes enceintes du risque potentiel pour le fœtus. Conseiller aux femmes en âge de procréer et aux hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par REZUROCK et pendant une semaine après la dernière dose (voir rubriques 4.6 et 5.3)

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Etudes d'interactions médicamenteuses

Etudes cliniques et approches fondées sur le modèle

Effets d'autres médicaments sur le bélumosudil

Inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A : aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au bélumosudil n'a été observé lors de l'administration concomitante avec l'itraconazole chez des sujets sains.

Inducteurs puissants du CYP3A : l'administration concomitante de rifampicine a diminué la C_{max} du bélumosudil de 59 % et l'ASC de 72 % chez les sujets sains.

Inducteurs modérés du CYP3A : l'administration concomitante d'éfavirenz devrait réduire la C_{max} du bélumosudil de 19 % et l'ASC de 35 % chez les sujets sains.

Inhibiteurs de la pompe à protons : l'administration concomitante de rabéprazole a diminué la C_{max} du bélumosudil de 87 % et l'ASC de 80 %, et l'oméprazole a diminué la C_{max} du bélumosudil de 68 % et l'ASC de 47 % chez les sujets sains.

Effets du bélumosudil sur d'autres médicaments

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

Substrats du CYP2C9 : l'administration concomitante de bélumosudil 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 bélumosudil ne devrait pas avoir d'effet cliniquement significatif sur l'exposition des substrats du CYP2C8 qui ne sont pas un substrat de l'OATP1B1.

Substrats de UGT1A1 : l'administration concomitante de bélumosudil a diminué la C_{max} du raltégravir-glucuronide (métabolite formé par la voie métabolique de l'UGT1A1) de 42% et l'ASC de 40%.

Systèmes de transport :

Substrats de OATP1B1/BCRP : l'administration concomitante de bélumosudil a augmenté la C_{max} et l'ASC de la rosuvastatine (substrat de l'OATP1B1 et la BCRP) de 3,6 et 4,6 fois, respectivement.

Substrats de la glycoprotéine-P (P-gp) : l'administration concomitante de bélumosudil a augmenté la C_{max} et l'ASC du dabigatran (substrat de la P-gp) de 2 fois.

Etudes in vitro :

Systèmes de transport : le bélumosudil est un substrat de la P-gp. Le bélumosudil inhibe la protéine de résistance au cancer du sein (*breast cancer resistant protein*, BCRP), la P-gp et l'OATP1B1 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Systèmes enzymatiques : le bélumosudil est un inhibiteur des CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 et UGT1A9.

Associations déconseillées

Certains substrats de la protéine UGT1A1 :

Eviter l'administration concomitante de REZUROCK et de substrats de l'UGT1A1, pour lesquels des variations minimales de concentration peuvent entraîner des toxicités graves. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, diminuer la dose de substrats de l'UGT1A1 conformément à leur résumé des caractéristiques du produit (RCP) respectifs.

REZUROCK est un inhibiteur de la protéine UGT1A1. L'administration concomitante de REZUROCK et de substrats de l'UGT1A1 a diminué la concentration plasmatique du métabolite glucuronide (voir ci-dessus), pouvant augmenter le risque de réactions indésirables liées aux substrats sensibles de l'UGT1A1.

Certains substrats de la P-gp, de l'OATP1B1 et de la BCRP :

Eviter l'administration concomitante de REZUROCK et de substrats de la P-gp, de l'OATP1B1 et de la BCRP, pour lesquels des variations minimales de concentration peuvent entraîner des toxicités graves. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, diminuer la dose de substrats de la P-gp, de l'OATP1B1 et de la BCRP conformément à leur résumé des caractéristiques du produit (RCP) respectifs.

REZUROCK est un inhibiteur de la P-gp, de l'OATP1B1 et de la BCRP. L'administration concomitante de REZUROCK et de substrats de la P-gp, de l'OATP1B1 et de la BCRP a augmenté leur concentration plasmatique (voir ci-dessus), pouvant augmenter le risque de réactions indésirables liées à ces substrats.

Associations à prendre en compte

Inducteurs puissants du CYP3A

L'administration concomitante de REZUROCK et d'inducteurs puissants du CYP3A diminue l'exposition au bélumosudil (voir ci-dessus), ce qui peut réduire l'efficacité de REZUROCK.

Augmenter la dose de REZUROCK à 200 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A.

Inhibiteurs de la pompe à protons

L'administration concomitante de REZUROCK et d'inhibiteurs de la pompe à protons diminue l'exposition au bélumosudil (voir ci-dessus), ce qui peut réduire l'efficacité de REZUROCK.

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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Récapitulatif du risque

D'après les résultats chez l'animal et le mécanisme d'action du traitement (voir rubrique 5.1), REZUROCK peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de REZUROCK chez la femme enceinte pour évaluer un risque associé au médicament. Dans les études de reproduction chez l'animal, l'administration de bélumosudil à des

rates et des lapines gravides pendant la période d'organogenèse a entraîné des anomalies de développement, incluant des altérations de la croissance, une mortalité embryo-fœtale et des malformations, lors d'expositions maternelles (ASC) environ $\geq 1,4$ - (chez les rates) et $\geq 0,08$ (chez les lapines) à celles recommandées chez les patientes (voir rubrique 5.3). Informer les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer du risque potentiel pour le fœtus.

Dans la population générale aux Etats-Unis, le risque général estimé de malformations congénitales majeures et de fausses couches lors de grossesses cliniquement reconnues est de 2 à 4 % et de 15 % à 20 %, respectivement.

Test de grossesse

Confirmer l'absence de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant de commencer le traitement par REZUROCK.

Contraception

Femmes : conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par REZUROCK et pendant une semaine après la dernière dose de REZUROCK. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant qu'elle prend ce médicament, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Hommes : conseiller aux hommes avec des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par REZUROCK et pendant une semaine après la dernière dose de REZUROCK.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur la présence du bélumosudil ou de ses métabolites dans le lait maternel humain, dans le processus de production de lait, ni sur ses effets sur le nourrisson allaité. En raison du risque potentiel d'effets indésirables graves du bélumosudil chez l'enfant allaité, il est conseillé aux femmes allaitantes de ne pas allaiter pendant le traitement par REZUROCK et pendant une semaine après la dernière dose.

Fertilité

Femmes

D'après les résultats observés chez les rats, REZUROCK peut altérer la fertilité féminine (voir rubrique 5.3).

Hommes

D'après les résultats observés chez les rats, REZUROCK peut altérer la fertilité masculine (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Le bélumosudil a été étudié au cours de deux essais cliniques (étude KD025-213 et étude KD025-208) réalisés chez 83 patients adultes présentant une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GVHD) traitée par REZUROCK 200 mg une fois par jour (voir rubrique 5.1). La durée médiane du traitement était de 9,2 mois (intervalle : 0,5 à 44,7 mois).

Un évènement indésirable fatal a été rapporté chez un patient présentant de sévères nausées, vomissements, diarrhées et défaillance multiviscérale.

Une interruption définitive de REZUROCK en raison d'effets indésirables est survenue chez 18 % des patients. L'effet indésirable ayant entraîné l'interruption définitive de REZUROCK chez > 3 % des patients était la nausée (4 %). Des effets indésirables entraînant une interruption de l'administration sont survenus chez 29 % des patients. Les effets indésirables entraînant l'interruption du traitement chez \geq 2 % des patients étaient les suivants : infection (11 %), diarrhée (4 %), asthénie, dyspnée, hémorragie, hypotension, tests hépatiques anormaux, nausées, fièvre, œdème et insuffisance rénale (2 % chacun).

Les effets indésirables les plus fréquents (\geq 20 %), y compris les anomalies biologiques, étaient les suivants : infection, asthénie, nausées, diarrhée, dyspnée, toux, œdème, hémorragie, douleurs abdominales, douleurs musculosquelettiques, céphalées, diminution du phosphate, élévation des gamma-glutamyl transférases, diminution des lymphocytes et hypertension.

Le **Tableau 1** résume les effets indésirables non biologiques.

Tableau 1 : Effets indésirables non biologiques observés chez \geq 10 % des patients présentant une GVHD chronique traitée par REZUROCK

Effets indésirables	REZUROCK 200 mg une fois par jour (N = 83)	
	Tous grades (%)	Grades 3 à 4 (%)
Infections et infestations		
Infection (pathogène non spécifié) ^a	53	16
Infection virale ^b	19	4
Infection bactérienne ^c	16	4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie ^d	46	4
Œdème ^e	27	1
Fièvre	18	1
Affections gastro-intestinales		
Nausées ^f	42	4
Diarrhées	35	5
Douleurs abdominales ^g	22	1
Dysphagie	16	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée ^h	33	5
Toux ⁱ	30	0
Congestion nasale	12	0
Affections vasculaires		
Hémorragie ^j	23	5
Hypertension	21	7

Affections musculosquelettiques et systémiques		
Douleurs musculosquelettiques ^k	22	4
Spasme musculaire	17	0
Arthralgie	15	2
Affections du système nerveux		
Céphalées ^l	21	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	17	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash ^m	12	0
Prurit ⁿ	11	0

^a une infection par un agent pathogène non spécifié comprend une sinusite aiguë, une infection liée à un dispositif, une infection de l'oreille, une folliculite, une gastroentérite, une infection gastro-intestinale, un orgelet, une colite infectieuse, une infection pulmonaire, une infection cutanée, une infection dentaire, une infection des voies urinaires, une infection de la plaie, une infection des voies aériennes supérieures, une pneumonie, une conjonctivite, une infection de l'appareil respiratoire, une bronchite, une sepsis, un choc septique.

^b y compris grippe, infection à rhinovirus, gastroentérite virale, infection virale des voies aériennes supérieures, bronchite virale, virémie à *Epstein-Barr*, infection à virus d'*Epstein-Barr*, infection à virus *para-influenza*, infection par le virus varicelle-zona, infection virale.

^c y compris cellulite, infection à *Helicobacter*, bactériémie staphylococcique, cellulite au site du cathéter, colite à *Clostridium difficile*, infection des voies urinaires par colibacille, gastroentérite à *Escherichia coli*, infection à *Pseudomonas*, infection bactérienne des voies urinaires.

^d y compris fatigue, asthénie, malaise.

^e y compris œdème périphérique, œdème généralisé, œdème du visage, œdème localisé, œdème.

^f y compris nausée, vomissement.

^g y compris douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, douleurs abdominales basses.

^h y compris dyspnée, dyspnée à l'effort, apnée, orthopnée, syndrome d'apnée du sommeil.

ⁱ y compris toux, toux productive.

^j y compris contusion, hématome, épistaxis, tendance ecchymotique, hémorragie conjonctivale, hématochézie, hémorragie de la bouche, hémorragie au site du cathéter, hématurie, hémothorax, purpura.

^k y compris douleurs des extrémités, dorsalgies, douleurs du flanc, gêne dans un membre, douleurs musculosquelettiques du thorax, cervicalgies, douleurs musculosquelettiques.

^l y compris céphalées, migraine.

^m y compris rash, rash maculopapuleux, rash érythémateux, rash généralisé, dermatite exfoliatrice.

ⁿ y compris prurit, prurit généralisé.

Tableau 2 : Anomalies biologiques sélectionnées chez les patients présentant une GVHD chronique traitée par REZUROCK

	REZUROCK		
	200 mg une fois par jour		
	Grade 0-1	Grade 2-4	Grade 3-4
Paramètres	Référence	Max Post	Max Post
	(N)	(%)	(%)
Biochimie			
Diminution du phosphate	76	28	7
Augmentation des gamma-glutamyl transférases	47	21	11

Diminution du calcium	82	12	1
Augmentation des phosphatases alcalines	80	9	0
Augmentation du potassium	82	7	1
Augmentation des alanines aminotransférases	83	7	2
Augmentation de la créatinine	83	4	0
Hématologie			
Diminution des lymphocytes	62	29	13
Diminution de l'hémoglobine	79	11	1
Diminution des plaquettes	82	10	5
Diminution des neutrophiles	83	8	4

Modification de dose en cas d'effets indésirables :

Surveiller la bilirubine totale, l'aspartate aminotransférase (ASAT) et l'alanine aminotransférase (ALAT) au moins une fois par mois. Modifier la posologie de REZUROCK en cas d'effets indésirables conformément au **Tableau 3**.

Tableau 3 : Modifications posologiques recommandées pour REZUROCK en cas d'effets indésirables

Effets indésirables	Gravité*	Modifications posologiques de REZUROCK
Toxicité hépatique (voir ci-dessus)	Taux d'ASAT ou d'ALAT de grade 3 (de 5x à 20x la LSN) ou bilirubine de grade 2 (de 1,5x à 3x la LSN).	Interrompre REZUROCK jusqu'à un retour des taux de bilirubine, d'ASAT ou d'ALAT à un grade 0-1, puis reprendre REZUROCK à la dose recommandée.
	Taux d'ASAT ou d'ALAT de grade 4 (plus de 20x la LSN) ou bilirubine de grade \geq 3 (plus de 3x la LSN).	Interrompre définitivement le traitement par REZUROCK.
Autres effets indésirables (voir ci-dessus)	Grade 3	Interrompre REZUROCK jusqu'à un retour à un grade 0-1, puis reprendre REZUROCK à la dose recommandée.
	Grade 4	Interrompre définitivement le traitement par REZUROCK.

* D'après les critères du CTCAE v4.03

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT-SP).

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : IMMUNOSUPPRESSEURS SELECTIFS, code ATC : L04AA48.

Mécanisme d'action

Le bélumosudil est un inhibiteur de protéine kinase en superhélice associée à Rho (ROCK), qui inhibe ROCK2 et ROCK1 avec des valeurs d'IC₅₀ d'environ 100 nM et 3 µM, respectivement. Le bélumosudil a régulé à la baisse les réponses pro-inflammatoires via la régulation de la phosphorylation de STAT3/STAT5 et le changement de l'équilibre Th17/Treg dans des tests de cellules T ex-vivo ou in vitro menés chez les humains. Le bélumosudil a également inhibé la signalisation pro-fibrotique aberrante, in vitro. In vivo, le bélumosudil a démontré une activité dans des modèles animaux de GVHD chronique.

Effets pharmacodynamiques

Les relations exposition-réponse du bélumosudil et l'évolution de la réponse pharmacodynamique ne sont pas établies.

Électrophysiologie cardiaque :

À 2,4 fois l'exposition maximale pour la dose recommandée approuvée, REZUROCK ne prolonge pas l'intervalle QT de façon cliniquement pertinente.

Efficacité et sécurité clinique

Maladie du greffon contre l'hôte chronique

L'étude KD025-213 (NCT03640481) était une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, portant sur REZUROCK pour le traitement de patients atteints de GVHD chronique ayant reçu 2 à 5 lignes de traitement systémique antérieures et ayant nécessité un traitement supplémentaire. Les patients étaient exclus des études si les plaquettes étaient < 50 × 10⁹/l ; les neutrophiles < 1,5 × 10⁹/l ; les ASAT ou ALAT > 3 × LSN ; bilirubine totale > 1,5 × LSN ; QTc(F) > 480 ms ; DFGe < 30 mL/min/1,73 m² ; ou VEMS ≤ 39 %. Il y avait 66 patients traités par REZUROCK 200 mg pris par voie orale une fois par jour. Un traitement concomitant avec des soins de support pour la GVHD chronique était autorisé. Un traitement concomitant par prophylaxie de la GVHD et des traitements systémiques de la GVHD standard étaient autorisés tant que le patient avait reçu une dose stable pendant au moins 2 semaines avant l'étude. L'instauration d'un nouveau traitement systémique de la GVHD chronique pendant l'étude n'était pas autorisée.

Les données démographiques et autres caractéristiques de référence sont résumées dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Données démographiques et caractéristiques des patients atteints de GVHD chronique

	REZUROCK 200 mg une fois par jour (N = 65)
Âge, médian, années (minimum ; maximum)	53 (21 ; 77)
Âge ≥ 65 ans, n (%)	17 (26)
Hommes, n (%)	42 (65)
Origine ethnique, n (%)	
Blanc	54 (83)
Noir	6 (9)
Autre ou non signalé	5 (8)
Temps médian (intervalle) (mois) depuis le diagnostic de GVH chronique	25,3 (1,9 ; 162,4)
≥ 4 organes impliqués, n (%)	31 (48)
Nombre médian (intervalle) de lignes antérieures de traitement	3 (2, 6)
Nombre de lignes antérieures de traitement, n (%)	
2	23 (35)
3	12 (19)
4	15 (23)

≥ 5	15 (23)
Traitement antérieur de la GVH chronique par ibrutinib, n (%)	21 (32)
Traitement antérieur de la GVH chronique par ruxolitinib, n (%)	20 (31)
Réfractaires au dernier traitement, n (% ^a)	43/55 (78)
GVH chronique sévère, n (%)	46 (71)
Score de sévérité globale médiane (intervalle)	7 (2 ; 9)
Score médian (intervalle) sur l'échelle des symptômes de Lee à l'inclusion	27 (7 ; 56)
Dose médiane (intervalle) de corticoïdes à l'inclusion (PE/kg) ^b	0,19 (0,03 ; 0,95)

^a Le dénominateur exclut les patients dont le statut est inconnu

^b Equivalents prednisone/kilogramme

L'efficacité de REZUROCK était basée sur le taux de réponse globale (ORR) jusqu'au Jour 1 du Cycle 7, où la réponse globale comprenait une réponse complète ou une réponse partielle selon les critères de réponse de 2014 des instituts américains de la santé (*National Institutes of Health, NIH*). Les résultats du ORR sont présentés dans le **Tableau 5**. Le ORR était de 75 % (IC à 95 % : 63 ; 85). La durée médiane de réponse, calculée à partir de la première réponse jusqu'à la progression, le décès ou de nouveaux traitements systémiques pour la GVH chronique était de 1,9 mois (IC à 95 % : 1,2 ; 2,9). Le délai médian jusqu'à la première réponse était de 1,8 mois (IC à 95 % : 1,0 ; 1,9). Chez les patients ayant obtenu une réponse, aucun décès ni aucun nouveau traitement systémique n'est survenu chez 62 % (IC à 95 % : 46 ; 74) des patients pendant au moins 12 mois depuis la réponse.

Tableau 5 : Taux de réponse globale jusqu'au Jour 1 du Cycle 7 pour les patients atteints de réaction GVH chronique dans l'étude KD025-213

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

^a Estimé en utilisant la méthode de Clopper-Pearson

Les résultats du ORR 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques suivants sont présentés pour les patients présentant une GVHD chronique et ayant reçu 200 mg de bélumosudil une fois par jour, sauf indication contraire. L'ASC et la C_{max} à l'état d'équilibre moyennes (% du coefficient de variation, % du CV) du bélumosudil étaient de 22 700 (48 %) h.ng/ml et de 2 390 (44 %) ng/ml, respectivement. La C_{max} et l'ASC du bélumosudil ont augmenté de manière approximativement proportionnelle sur une plage de dose de 200 et 400 mg (1 à 2 fois la dose recommandée par jour). Le taux d'accumulation du bélumosudil était de 1,4.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique du bélumosudil en ce qui concerne l'âge (18 à 77 ans), le sexe, le poids (38,6 à 143 kg) ou l'insuffisance rénale légère ou modérée (DFGe ≥ 60 et < 90 ml/min/1,72 m² ou DFGe ≥ 30 et < 60 ml/min/1,72 m²). L'effet d'une insuffisance rénale sévère sur la pharmacocinétique du bélumosudil n'a pas été étudié.

Patients avec une atteinte hépatique :

Après une dose unique de 200 mg de bélumosudil, les modifications de l'exposition au bélumosudil chez les sujets présentant divers degrés d'atteinte hépatique sur la base du score de Child-Pugh sans

GVHD hépatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Effet de différents degrés d'atteinte hépatique sur l'exposition au bélumosudil

Catégorie d'atteinte hépatique	Modifications de l'exposition au bélumosudil chez les sujets ayant une atteinte hépatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale			
	Concentrations totales (libres + liées)		Concentrations libres	
	C _{max}	AUC	C _{max}	AUC
Légère (Child-Pugh A)	Augmentation x1,2	Augmentation x1.4	Diminution de 14%	Diminution de 19%
Modérée (Child-Pugh B)	Diminution de 6%	Augmentation x1.5	Diminution de 12%	Augmentation x1.4
Sévère (Child-Pugh C)	Augmentation x1,3	Augmentation x4.2	Augmentation x5.4	Augmentation x16

Absorption

Le T_{max} médian du bélumosudil à l'état d'équilibre était de 1,26 à 2,53 heures après l'administration de 200 mg une fois ou deux fois par jour chez les patients. La biodisponibilité moyenne (coefficient de variation %) était de 64 % (17 %) après une dose unique de bélumosudil chez des sujets sains.

Effet de la nourriture

La C_{max} et l'ASC du bélumosudil ont augmenté de 2,2 fois et de 2 fois, respectivement, suite à l'administration d'une dose unique de bélumosudil avec un repas riche en graisses et en calories (800 à 1 000 calories avec environ 50 % de la teneur calorique totale du repas provenant des matières grasses) par rapport à l'état à jeun chez des sujets sains. Le T_{max} médian a été retardé de 0,5 heure.

Distribution

La moyenne géométrique du volume de distribution après une dose unique de bélumosudil chez des sujets sains était de 184 l (% de géo CV, 67,7 %).

La liaison du bélumosudil à l'albumine humaine et à l'α1-glycoprotéine acide humaine était de 99,9 % et 98,6 %, respectivement, in vitro.

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne (CV géo %) du bélumosudil était de 19 heures (39 %), et la clairance était de 9,83 l/heure (46 %) chez les patients.

Métabolisme

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

Excrétion

Après une dose orale unique de bélumosudil radiomarqué chez des sujets sains, 85 % de la radioactivité a été retrouvée dans les selles (30 % sous forme inchangée) et moins de 5 % dans les urines.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le bélumosudil n'a pas entraîné d'effet carcinogène lors d'une étude de 6 mois chez la souris hémizygote (CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic) à des doses orales allant jusqu'à 15 mg/kg/jour chez la souris femelle et 30 mg/kg/jour chez la souris mâle.

Le bélumosudil ne s'est pas révélé génotoxique lors d'un test de mutagénicité bactérienne (Ames) in vitro, d'un test d'aberration chromosomique in vitro sur des lymphocytes du sang périphérique humain (*human peripheral blood lymphocytes*, HPBL) ou d'un test in vivo du micronoyau de la moelle osseuse de rat.

Dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce combinée chez le rat mâle et femelle, des animaux mâles traités par bélumosudil ont été accouplés avec des femelles non traitées, ou des mâles non traités ont été accouplés avec des femelles traitées par bélumosudil. Le

bélumosudil a été administré par voie orale à des doses de 50, 150 ou 275 mg/kg/jour à des rats mâles 70 jours avant et tout au long de la période d'accouplement, et à des rats femelles 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au Jour 7 de gestation. À la dose de 275 mg/kg/jour, les effets indésirables observés chez les rates (traitées par bélumosudil ou non traitées mais accouplées avec des mâles traités) concernant le développement embryonnaire précoce incluaient une augmentation de la perte avant ou après l'implantation et une diminution du nombre d'embryons viables. L'administration de bélumosudil à des rats mâles à une dose de 275 mg/kg/jour a entraîné des résultats anormaux au niveau des spermatozoïdes (diminution de la motilité, réduction du nombre et augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux) et des modifications des testicules/des organes de l'épididyme (diminution du poids et dégénérescence). La fertilité a été réduite chez les mâles ou les femelles traités à la dose de 275 mg/kg/jour et a atteint une signification statistique chez les mâles. Des modifications indésirables des organes reproducteurs mâles et femelles ont également été observées dans des études toxicologiques générales de 3 mois et de 6 mois. Chez les mâles, les résultats comprenaient une dégénérescence des spermatozoïdes à une dose de bélumosudil de 50mg/kg/jour chez le rat et de 35 mg/kg/jour chez le chien. L'exposition (ASC) aux doses de 50mg/kg/jour chez le rat et de 35 mg/kg/jour chez le chien est approximativement équivalente à l'exposition clinique à la dose recommandée de 200 mg par jour. Les modifications ont été réversibles chez le chien mais n'ont pas été complètement réversibles chez le rat. Chez les rats femelles, les modifications incluaient une diminution du développement folliculaire dans les ovaires et un poids utérin plus faible corrélé à une hypoplasie utérine/cervicale à la dose de 275 mg/kg/jour [correspondant à 9 fois l'exposition chez les patients à la dose recommandée de 200 mg par jour]. Les modifications ont été totalement réversibles pendant la période de récupération de 4 semaines.

Des études sur le développement embryo-fœtal ont été menées auprès de rates gravides avec une administration de bélumosudil pendant la période d'organogenèse à des doses orales de 25, 50, 150 et 300 mg/kg/jour dans une étude pilote et à des doses de 15, 50 et 150 mg/kg/jour dans une étude pivot. Dans l'étude pilote, une toxicité maternelle et des effets sur le développement embryo-fœtal ont été observés. Une toxicité maternelle (diminution du gain pondéral) a été observée à des doses de 150 et 300 mg/kg/jour. Une augmentation de fausses couches est survenue à des doses de 50 et 300 mg/kg/jour. Des malformations fœtales ont été observées à des doses \geq 50 mg/kg/jour et comprenaient une absence d'anus et de queue, une omphalocèle et une tête en forme de dôme. L'exposition (ASC) à 50 mg/kg/jour chez le rat est d'environ 1,4 fois l'exposition humaine à la dose recommandée de 200 mg.

Dans une étude sur le développement embryo-fœtal menée chez le lapin, l'administration de bélumosudil à des doses orales de 50, 125 et 225 mg/kg/jour à des animaux gravides pendant la période d'organogenèse a entraîné une toxicité maternelle et des effets sur le développement embryo-fœtal. Une toxicité maternelle (perte de poids et mortalité) a été observée à des doses \geq 125 mg/kg/jour. Des effets embryo-fœtaux ont été observés à des doses \geq 50 mg/kg/jour et comprenaient avortement spontané, augmentation de fausse couche, diminution du pourcentage de fœtus vivants, malformations et diminution du poids du fœtus. Les malformations comprenaient celles de la queue (courtes), des côtes (ramifiées, fusionnées ou déformées), des sternèbres (fusionnées) et des arcs neuraux (fusionnées, désaxées et déformées). L'exposition (ASC) à 50 mg/kg/jour chez le lapin est d'environ 0,08 fois l'exposition humaine à la dose recommandée de 200 mg.

Évaluation du risque environnemental

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, hypromellose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.

Le film du comprimé est constitué de polyéthylène glycol, d'alcool polyvinylique, de talc, de dioxyde de titane et d'oxyde de fer jaune.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante, entre 20°C et 25°C ; excursions autorisées comprises entre 15°C et 30°C.

A conserver dans le contenant d'origine à l'abri de l'humidité. Remettre fermement le capuchon en place après chaque ouverture. Ne pas jeter le dessiccateur.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 30 comprimés dosés à 200 mg.

A distribuer au patient dans le contenant d'origine uniquement.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KADMON Pharmaceuticals, LLC

Bridgewater, NJ 08807

A SANOFI COMPANY

Représentant en France :

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY