

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

WELIREG 40 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg белзутифан (belzutifan).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).
Синя, овална таблетка с размери приблизително 13 на 8 mm с вдлъбнато релефно означение „177“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бъбречноклетъчен карцином (RCC)

WELIREG като монотерапия е показан при възрастни пациенти за лечение на авансирал бъбречноклетъчен карцином от светлоклетъчен тип, който прогресира след две или повече линии на терапия, включващи PD-(L)1 инхибитор и поне две VEGF таргетни терапии.

Тумори, асоциирани с болест на von Hippel-Lindau (VHL)

WELIREG като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с болест на von Hippel-Lindau, които се нуждаят от терапия за асоцииран и локализиран бъбречноклетъчен карцином (RCC), хемангиобластоми в централната нервна система (ЦНС), или невроендокринни тумори на панкреаса (pNET), и при които локалните терапевтични процедури са неподходящи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се инициира и проследява от лекари специалисти с опит в лечението на карцином.

Дозировка

Препоръчителната доза WELIREG е 120 mg белзутифан (три таблетки от 40 mg), приети веднъж дневно по едно и също време на деня.

Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

Пропуснатата доза

Ако е пропусната доза WELIREG, може да се приеме възможно най-скоро на същия ден.

Обичайната доза трябва да се приеме на следващия ден. Не трябва да се приемат допълнителни таблетки, за да се компенсира пропуснатата доза.

В случай на повръщане по което и да е време след приема на WELIREG, не трябва да се приема допълнителна доза. Следващата доза трябва да се приеме на следващия ден.

Корекции на дозата

Корекциите на дозата WELIREG при нежелани реакции са обобщени в Таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителни корекции на дозата

Нежелани реакции	Тежест*	Корекция на дозата
Анемия (вж. точка 4.4)	Степен 3 (хемоглобин < 8 g/dl; < 4,9 mmol/l; < 80 g/l; показана трансфузия)	- Отложете лечението до възстановяване до ≤ Степен 2 - Продължете със същата или с намалена доза (намалете с 40 mg); обмислете преустановяване на лечението в зависимост от тежестта и персистирането на анемията
	Степен 4 (животозастрашаващи последствия или показана спешна интервенция)	- Отложете лечението до възстановяване до ≤ Степен 2 - Продължете с намалена доза (намалете с 40 mg) или окончателно преустановете лечението при повторно влошаване до Степен 4
Хипоксия (вж. точка 4.4)	Степен 3 безсимптомна (намалена кислородна сатурация в покой (напр. пулс оксиметрия < 88% или Pa O ₂ ≤ 55 mm Hg))	- Възможност за продължаване или отлагане на лечението до възстановяване до ≤ Степен 2 - Продължете с намалена доза (намалете с 40 mg) или преустановете лечението според тежестта и персистирането на хипоксията
	Степен 3 симптоматична (намалена кислородна сатурация в покой (напр. пулс оксиметрия < 88% или Pa O ₂ ≤ 55 mm Hg))	- Отложете лечението до възстановяване до ≤ Степен 2 - Продължете с намалена доза (намалете с 40 mg) или преустановете лечението според тежестта и персистирането на хипоксията
	Степен 4 (животозастрашаващо увреждане на дихателните пътища; необходимост от спешна интервенция (напр. трахеотомия или интубация))	Окончателно преустановете лечението

Нежелани реакции	Тежест*	Корекция на дозата
Други нежелани реакции (вж. точка 4.8)	Степен 3	- Отложете лечението до възстановяване до $\leq$ Степен 2 - Обмислете да продължите с намалена доза (намалете с 40 mg) според тежестта и персистирането - Окончателно преустановете лечението при повторно влошаване до Степен 3
	Степен 4	Окончателно преустановете лечението

*Въз основа на Общите Критерии за Терминология на Нежеланите Реакции на Националния Раков Институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE)), версия 5.0

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, включително при такива с краен стадий на бъбречно заболяване (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека (общ билирубин $\leq$ горна граница на нормата (ГГН) и аспартат аминотрансфераза (AST) $>$ ГГН или общ билирубин > 1 до $1,5 \times$ ГГН и каквато и да е стойност на AST) или умерена (общ билирубин в рамките на $> 1,5 \times$ ГГН и $\leq 3 \times$ ГГН и каквато и да е стойност на AST или Child-Pugh B) степен на чернодробно увреждане. Белзутифан не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при деца на възраст до 18 години все още не са установени (вж. точка 5.1). Липсват данни.

Начин на приложение

WELIREG е за перорално приложение.

Таблетките трябва да се поглъщат цели и могат да бъдат приети със или без храна. Таблетките не трябва да се разделят, натрошават или дъвчат, тъй като не е ясно дали това влияе върху абсорбцията на белзутифан.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност при пациенти с VHL-асоциирани тумори (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Анемия

Съобщава се за анемия при пациенти, приемащи белзутифан в клинични проучвания (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат проследявани за анемия преди и периодично по време на лечението с белзутифан. За пациенти, които развиват анемия Степен 3, лечението с белзутифан трябва да се отложи и пациентите трябва да бъдат лекувани съгласно стандартната медицинска практика, включително със средства, стимулиращи еритропоезата (erythropoiesis-stimulating agent, ESA) до възстановяване до $\leq$ Степен 2 (за повече информация вижте кратката характеристика на ESA). При повтаряща се анемия Степен 3, приемът на белзутифан трябва да се преустанови. За пациенти, които развият анемия Степен 4, лечението с белзутифан трябва да бъде отложено и окончателно преустановено при повтаряща се анемия Степен 4 (вж. точка 4.2).

Хипоксия

Съобщава се за хипоксия при пациенти, приемащи белзутифан в клинични проучвания (вж. точка 4.8).

Кислородната сатурация на пациентите трябва да бъде проследявана чрез пулсова оксиметрия преди и периодично по време на лечението с белзутифан. При безсимптомна хипоксия Степен 3 трябва да се обмисли осигуряване на допълнително кислород и продължаване или отлагане на лечението. В случай на отлагане, лечението с белзутифан трябва да бъде възобновено при намалена доза. За пациенти със Степен 3 симптоматична хипоксия, лечението с белзутифан трябва да се отложи, трябва да се лекува хипоксията и лечението с белзутифан трябва да бъде възобновено при намалена доза. В случай че симптоматичната хипоксия се развие отново, лечението трябва да се преустанови. При развиване на Степен 4 хипоксия, лечението трябва да бъде окончателно преустановено (вж. точка 4.2).

Ембриофетална токсичност: Жени с детероден потенциал

При хора, белзутифан може причини ембриофетално увреждане, включително загуба на фетуса (вж. точки 4.6 и 5.3).

Статусът на жени с детероден потенциал по отношение на бременност трябва да бъде установен преди започване на лечение с белзутифан.

Жени с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи за контрацепция по време на лечението с белзутифан и поне 1 седмица след последната доза поради възможен риск за фетуса (вж. точки 4.5 и 4.6).

Хеморагия в ЦНС при пациенти с VHL-асоциирани хемангиобластоми на ЦНС (CNS-haemangioblastomas, CNS-HB)

Хеморагия в ЦНС, включително с фатален изход, е наблюдавана при пациенти с VHL-асоциирани CNS-HB. Лекарите трябва да следят за наличието на симптоми или белези на ЦНС хеморагия при пациенти с VHL-асоциирани CNS-HB, лекувани с белзутифан.

Информация за помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro и фармакогеномни проучвания показват, че белзутифан се метаболизира от UGT2B17 и CYP2C19, и че белзутифан е индуктор на CYP3A4, като механизмът на индукция е зависим от концентрацията.

Ефекти на белзутифан върху други лекарствени продукти

Едновременното приложение на белзутифан със субстрати на CYP3A4, включително хормонални контрацептиви, води до намаляване концентрациите на субстратите на CYP3A4, което може да намали ефективността на тези субстрати. Степента на това намаляване може да е по-изразена при пациенти, които са двойни слаби UGT2B17 и CYP2C19 метаболитатори (вж. точка 5.2). Едновременното приложение на белзутифан с чувствителни на CYP3A4 субстрати, за които минималното намаляване на концентрацията може да доведе до терапевтични неуспехи, трябва да се избягва. Ако едновременно приложение не може да бъде избегнато, увеличете дозата на чувствителния на CYP3A4 субстрат съгласно неговата кратка характеристика на продукта.

Едновременното приложение на белзутифан с хормонални контрацептиви може да доведе до неуспех на хормоналната контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6) или да увеличи интерменструалното кървене. На пациентите, приемащи хормонални контрацептиви, трябва да се препоръча използването на алтернативен нехормонален метод за контрацепция или използването на презерватив от страна на техния партньор по време на лечението с белзутифан.

В клинично проучване повторното приложение на белзутифан 120 mg веднъж дневно води до 40% намаляване на площта под кривата (AUC) на мидазолам, което е ефект, характерен за слаб индуктор на CYP3A4. Белзутифан може да предизвика умерена индукция на CYP3A4 при пациенти, които имат по-високи плазмени експозиции на белзутифан (вж. точка 5.2).

Въз основа на *in vitro* данни, инхибирането на MATE- 2K от белзутифан е очаквано при клинично значими експозиции и инхибирането на MATE1 не може да бъде изключено.

Белзутифан е индуктор на CYP2B6 и CYP2C8 в *in vitro* условия. *In vivo* изпитвания не са провеждани. Съвместното приложение с белзутифан може да доведе до клинично значимо намаляване на плазмените концентрации на чувствителни субстрати на CYP2B6 и/или CYP2C8.

Ефекти на други лекарствени продукти върху белзутифан

Едновременното приложение на белзутифан с инхибитори на UGT2B17 или CYP2C19 увеличава плазмените експозиции на белзутифан, което може да увеличи честотата и тежестта на нежеланите реакции на белзутифан. Пациентите трябва да бъдат проследявани за анемия и хипоксия и дозата на белзутифан трябва да бъде намалена според препоръките.

Все още не са проучени ефектите на мощните CYP2C19 индуктори върху експозицията на белзутифан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени

Статусът на жени с детероден потенциал по отношение на бременност трябва да бъде установен преди започване на лечение с белзутифан.

Приложението на белзутифан по време на бременност може да причини ембриофетално увреждане, включително загуба на фетуса (вж. точки 4.4 и 5.3). Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани относно потенциалния риск за фетуса.

Жени с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечението с белзутифан и в продължение на поне 1 седмица след последната доза. Употребата на белзутифан може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви. На пациентите, приемащи хормонални контрацептиви, трябва да се препоръча използването на алтернативен

нехормонален метод за контрацепция или използването на презерватив от страна на техния партньор по време на лечението с белзутифан (вж. точка 4.5).

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на белзутифан при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Бъбречноклетъчен карцином

Белзутифан не трябва да се приема по време на бременност, освен в случаите, в които клиничното състояние на жената изисква лечение с белзутифан.

von Hippel-Lindau (VHL) - асоциирани тумори

Белзутифан е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Ако настъпи бременност по време на лечението с белзутифан, терапията трябва да бъде преустановена.

Кърмене

Липсват данни относно наличието на белзутифан или метаболитите му в кърмата, техните ефекти върху кърмачето и върху образуването на кърмата. Във връзка с възможността за развиване на сериозни нежелани реакции при кърмачетата, съветвайте жените да не кърмят по време на лечението с белзутифан и в продължение на 1 седмица след последната доза.

Фертилитет

Въз основа на проучвания при животни, белзутифан може да увреди фертилитета при мъже и жени с репродуктивен потенциал (вж. точка 5.3). Пациентите трябва да бъдат информирани за този потенциален риск. Няма данни относно обратимостта на ефекта върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Белзутифан повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на замаяване и умора след прием на белзутифан (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и да не работят с машини, докато не са достатъчно сигурни, че терапията с белзутифан не им влияе неблагоприятно.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на белзутифан е оценена при 576 пациенти с авансирани солидни тумори и VHL-асоциирани локализирани тумори, лекувани със 120 mg белзутифан веднъж дневно в клинични проучвания. Медианата на продължителността на експозиция на белзутифан е 9,2 месеца (диапазон: 0,1 до 55,4 месеца).

Най-честите нежелани реакции при лечението с белзутифан са анемия (84,2%), умора (42,7%), гадене (24,1%), диспнея (21,4%), замаяност (17,9%) и хипоксия (16,3%).

Най-честите нежелани реакции от Степен 3 или 4 са анемия (28,8%) и хипоксия (12,2%). Най-честите сериозни нежелани реакции са хипоксия (7,1%), анемия (4,7%) и диспнея (1,2%).

Най-честите нежелани реакции, довели до прекъсване на приема на белзутифан, са анемия (7,1%), хипоксия (5,4%), умора (2,6%), гадене (2,4%), диспнея (1,7%) и замаяност (1,6%). Най-честите нежелани реакции, които водят до намаляване на дозата на

белзутифан са хипоксия (6,3%), анемия (3,8%) и умора (1,7%). Най-честата нежелана реакция, в резултат на което е преустановен приема на белзутифан е хипоксия (1,4%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Съобщените нежелани реакции в сборните данни за пациенти, лекувани с белзутифан (n=576) или съобщени от постмаркетингова употреба, са представени в Таблица 2. Тези реакции са представени по системно-органен клас и по честота. Честотата е определена като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); и много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 2: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с белзутифан*

Нежелани лекарствени реакции	Всички степени	Степен 3 – 4
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Анемия [†]	Много чести	Много чести
Нарушения на нервната система		
Замайване	Много чести	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Диспнея	Много чести	Чести
Хипоксия	Много чести	Много чести
Съдови нарушения		
Кръвоизлив [‡]	Много чести	Чести
Стомашно-чревни нарушения		
Гадене	Много чести	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Умора	Много чести	Чести
Изследвания		
Повишено тегло	Чести	Чести

*Подлежащото заболяване може да оказва влияние върху честотите на нежеланите реакции, представени в

Таблица 2.

[†]Анемията включва анемия и намален хемоглобин.

[‡] Включва различни събития на кръвене от различни места, които не са представени отделно.

Термини за събития на кръвене, които са настъпили при 5 или повече пациенти, лекувани с белзутифан, са: хематурия, хемоптиза, контузия и епистаксис (всички степени); и хематурия (степени 3-4).

[#]Включва хеморагия в ЦНС (наблюдаван е случай с летален изход) (вж. точка 4.4).

Описание на избрани нежелани реакции

Анемия (вж. точка 4.4)

Анемия се съобщава при 83% от пациентите с авансирал RCC, лекувани с белзутифан, като 32% имат анемия Степен 3 и 0,5% имат анемия Степен 4. Медианата на времето до появата на анемия е 29 дни (диапазон: 1 ден до 27 месеца). От пациентите с анемия, 22% са получили само кръвопреливане, 20% са получили само терапия с ESA и 14% са получили кръвопреливане и терапия с ESA. Медианата на броя дози ESA, приложени при пациентите, е 6,5 (диапазон: 1-87). Пациентите са получили терапия с ESA, базирана на нивата на хемоглобин и по преценка на лекаря (вж. точка 5.1).

Анемия се съобщава при 90,2% от пациентите с VHL-асоциирани тумори, лекувани с белзутифан, от които 11,5% имат анемия Степен 3. Медианата на времето до появата на събития свързани с анемия от която и да е степен е 30 дни (диапазон: 1 ден до 8 месеца). От пациентите с анемия, 1,8% са получили само трансфузия, 16,4% са получили само терапия с ESA и 9,1% са получили трансфузия и терапия с ESA. Медианата на броя дози ESA приложени при пациентите е 5 (диапазон: 1-35). Пациентите са получили терапия с ESA, базирана на нивата на хемоглобин и по преценка на лекаря (вж. точка 5.1).

Честотата на анемия Степен 3 се увеличава при по-висока експозиция на белзутифан при пациенти с изходни нива на хемоглобин < 12 g/dl (вж. точка 4.4).

Хипоксия (вж. точка 4.4)

Хипоксия се съобщава при 15% от пациентите с авансирал RCC, лекувани с белзутифан, като 10% от тях имат хипоксия Степен 3 и 0,3% имат Степен 4. 70% от пациентите с хипоксия са лекувани с кислородна терапия. Медианата на времето до появата на хипоксия е 31 дни (диапазон: 1 ден до 21 месеца).

Хипоксия (Степен 3) се съобщава при 1,6% от пациентите с VHL-асоциирани тумори, лекувани с белзутифан. Времето до появата на хипоксия е 56 дни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V*](#).

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение в случай на предозиране с белзутифан. В случай, че подозирате предозиране, ако е необходимо, отложете лечението с белзутифан и започнете поддържащо лечение. Най-високата клинично изпитана доза белзутифан е 240 mg обща дневна доза (120 mg два пъти дневно или 240 mg веднъж дневно). Хипоксия Степен 3 се съобщава при прием на 120 mg два пъти дневно, а тромбоцитопения Степен 4 се съобщава при прием на 240 mg веднъж дневно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства.
АТС код: L01XX74

Механизъм на действие

Белзутифан е инхибитор на транскрипционния фактор хипоксия-индуцируем фактор 2 алфа (hypoxia-inducible factor 2 alpha, HIF-2 α). При нормални нива на кислород, HIF-2 α е таргетиран за разграждане от VHL протеина. Нарушение във функцията на VHL протеина води до акумулиране на HIF-2 α . В резултат на това, HIF-2 α се транслоцира в ядрото и регулира експресията на гени, асоциирани с клетъчната пролиферация, с ангиогенезата и с туморния растеж. Белзутифан се свързва с HIF-2 α , като при условия на хипоксия или нарушение във функцията на VHL протеина, белзутифан блокира интеракцията HIF-2 α -HIF-1 β , което води до намаляване на транскрипцията и експресията на таргетните гени на HIF-2 α .

Фармакодинамични ефекти

Плазмените нива на еритропоетин (ЕРО) в кръвта са мониторирани при пациентите като фармакодинамичен маркер за инхибирането на HIF-2 α . Наблюдавана е зависимост между редукцията в нивата на ЕРО и дозата/експозицията и показва наличието на ефект-плато върху редукцията при експозиции, постигнати с дози над 120 mg веднъж дневно. Максималната супресия на ЕРО е наблюдавана при последователно прилагане на дози белзутифан в продължение на 2 седмици (средно процентно намаление от изходно ниво приблизително 60%). Средните нива на ЕРО постепенно са се възстановили до изходните си стойности след 12-седмично лечение.

При препоръчаната доза белзутифан (120 mg веднъж дневно) не са наблюдавани клинично значими ефекти върху QTc интервала.

Клинична ефикасност

Клинично проучване при възрастни пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином (RCC)
Ефикасността на белзутифан е оценена в LITESPARK-005, отворено, рандомизирано, контролирано с активно вещество Фаза 3 клинично проучване, сравняващо белзутифан с еверолимус при 746 пациенти с неоперабилен, локално авансирал или метастатичен RCC от светлоклетъчен тип, прогресирал на фона на терапия с инхибитори на контролните точки PD-1/L1 и на VEGF-рецептор таргетни терапии, приложени последователно или в комбинация. Пациентите може да са получили до 3 предходни терапевтични схеми и трябва да имат измеримо заболяване съгласно RECIST v1.1. Проучването изключва пациенти с хипоксия, активни метастази в ЦНС и клинично значимо сърдечно заболяване. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават веднъж дневно или 120 mg белзутифан, или 10 mg еверолимус перорално. Рандомизацията е стратифицирана по рискови категории според Международния консорциум за бази данни за метастатичен RCC (International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC) (благоприятна спрямо междинна спрямо неблагоприятна) и по брой на предхождащи VEGF-рецептор таргетни терапии (1 спрямо 2-3).

Пациентите са оценени радиологично през Седмица 9 от датата на рандомизация, след което на всеки 8 седмици до Седмица 49, след което на всеки 12 седмици.

От всички 746 пациенти в LITESPARK-005, 369 са получили две или повече линии на терапия, включваща PD-(L)1 инхибитор и поне две VEGF таргетни терапии. Изходните характеристики при тези пациенти са: медиана на възрастта 63 години (диапазон: 33 до 82 години), 40 % на възраст 65 години и по-възрастни; 11 % на възраст 75 години и по-възрастни; 79 % мъже; 78 % бели; 12 % от азиатски произход; 1 % тъмнокожи или афро-американци; 42 % с функционален статус по ECOG 0 и 56 % с функционален статус по ECOG 1. Предхождащи линии на терапия: 17 % от пациентите са получили 2, 81 % са получили 3 и 2 % са получили 4 предхождащи линии на терапия. Разпределението на пациентите по рискови категории според IMDC е 22 % благоприятна, 66 % междинна и 12 % неблагоприятна.

Първичните измерители на резултата за ефикасност са преживяемост без прогресия (ПБП) измерен чрез BICR съгласно RECIST v1.1 и обща преживяемост (ОП). Вторичните измерители на резултата за ефикасност включват честота на обективен отговор (ЧОО) и продължителност на отговора (ПО), измерени чрез BICR съгласно RECIST v1.1.

В общата популация, проучването демонстрира статистически значими подобрения на ПБП (HR: 0,75 [95% CI 0,63, 0,90], p-стойност 0,00077) и ЧОО (21,9% спрямо 3,5%, p-стойност < 0,00001) при пациентите рандомизирани на белзутифан, в сравнение с еверолимус при предварително определения междинен анализ (медиана на времето за проследяване 13,5 месеца [диапазон: 0,2 до 31,8 месеца]).

Таблица 3 обобщава ключовите измерители за ефикасност в подгрупата от пациенти, получили две или повече линии на терапия, включващи PD-(L)1 инхибитор и поне две VEGF таргетни

терапии в LITESPARK-005. Кривите на Kaplan-Meier за ПБП и ОП са показани съответно във Фигура 1 и Фигура 2.

Таблица 3: Резултати за ефикасност (оценка по BICR) в LITESPARK-005 при пациенти, получили две или повече линии на терапия, включващи PD-(L)1 инхибитор и поне две VEGF-таргетни терапии

Крайна точка	Белзутифан n=187	Еверолимус n=182
ПБП*		
Брой на събитията, n (%)	127 (67,9%)	130 (71,4%)
Медиана† ПБП в месеци (95% CI)	4,6 (3,5, 7,3)	5,4 (3,8, 6,5)
Коефициент на риск‡ (95% CI)	0,73 (0,57, 0,94)	
ОП¶		
Брой на събитията, n (%)	128 (68,1%)	125 (68,7%)
Медиана† ОП в месеци (95% CI)	21,8 (17,4, 25,8)	18,1 (14,2, 23,9)
Коефициент на риск‡ (95% CI)	0,94 (0,74, 1,21)	
ЧОО* % (95% CI)	24,1% (18,1, 30,8)	3,3% (1,2, 7,0)
Пълен отговор, n (%)	5 (2,7%)	0 (0%)
Частичен отговор, n (%)	40 (21,4%)	6 (3,3%)
Продължителност на отговора*		
Медиана в месеци (диапазон)	NR (1,9+, 23,1+)	17,2 (3,8, 17,2+)

* Въз основа на първия предварително определен междинен анализ (медиана на времето на проследяване 13,5 месеца).

† От лимитиран за продукта (Kaplan-Meier) метод за цензуриране на данни.

‡ Въз основа на регресионен модел на Сох.

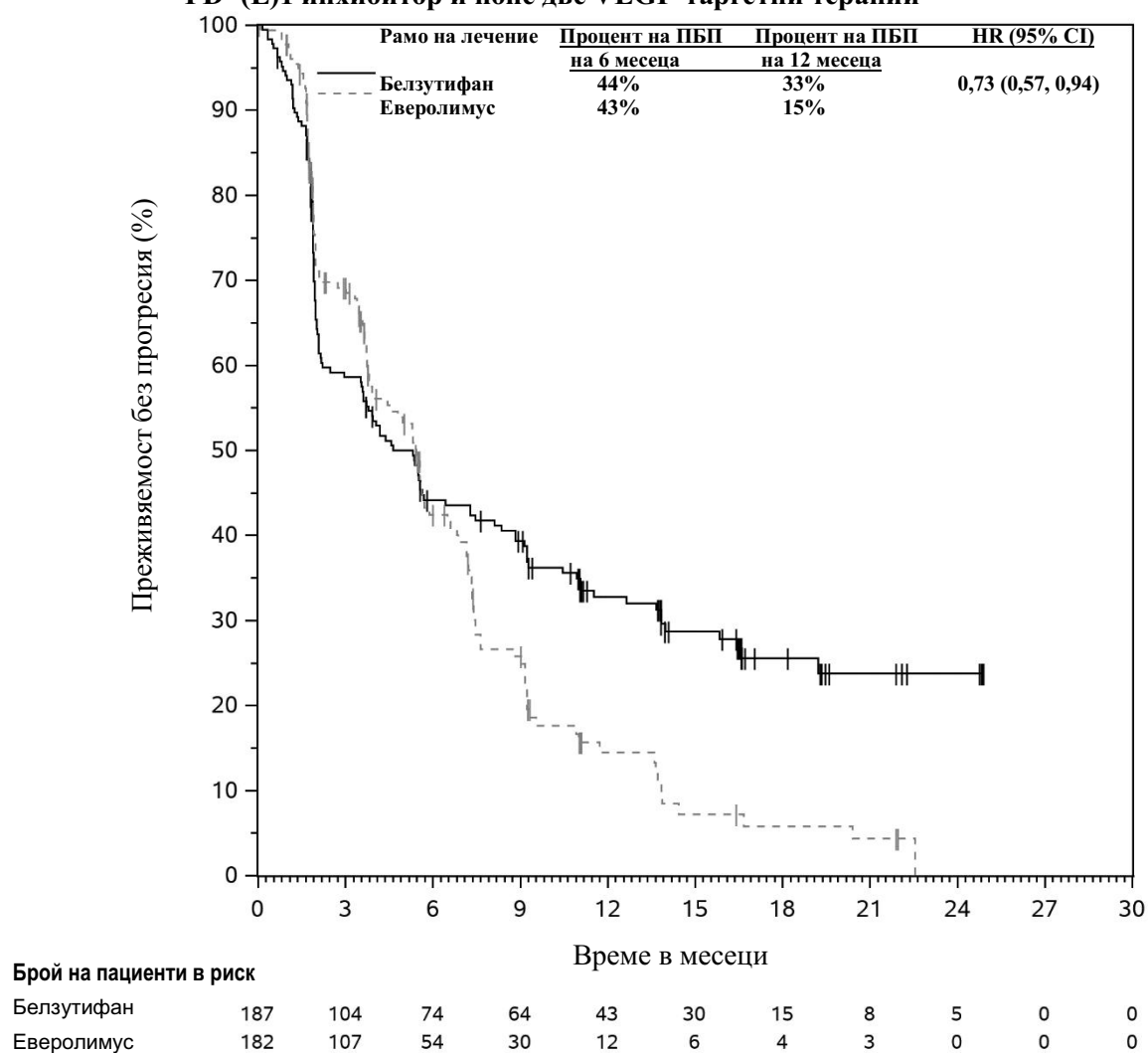
¶ Въз основа на окончателния анализ (медиана на времето на проследяване 19,6 месеца).

+ Обозначава настоящия отговор

NR = Не е достигната

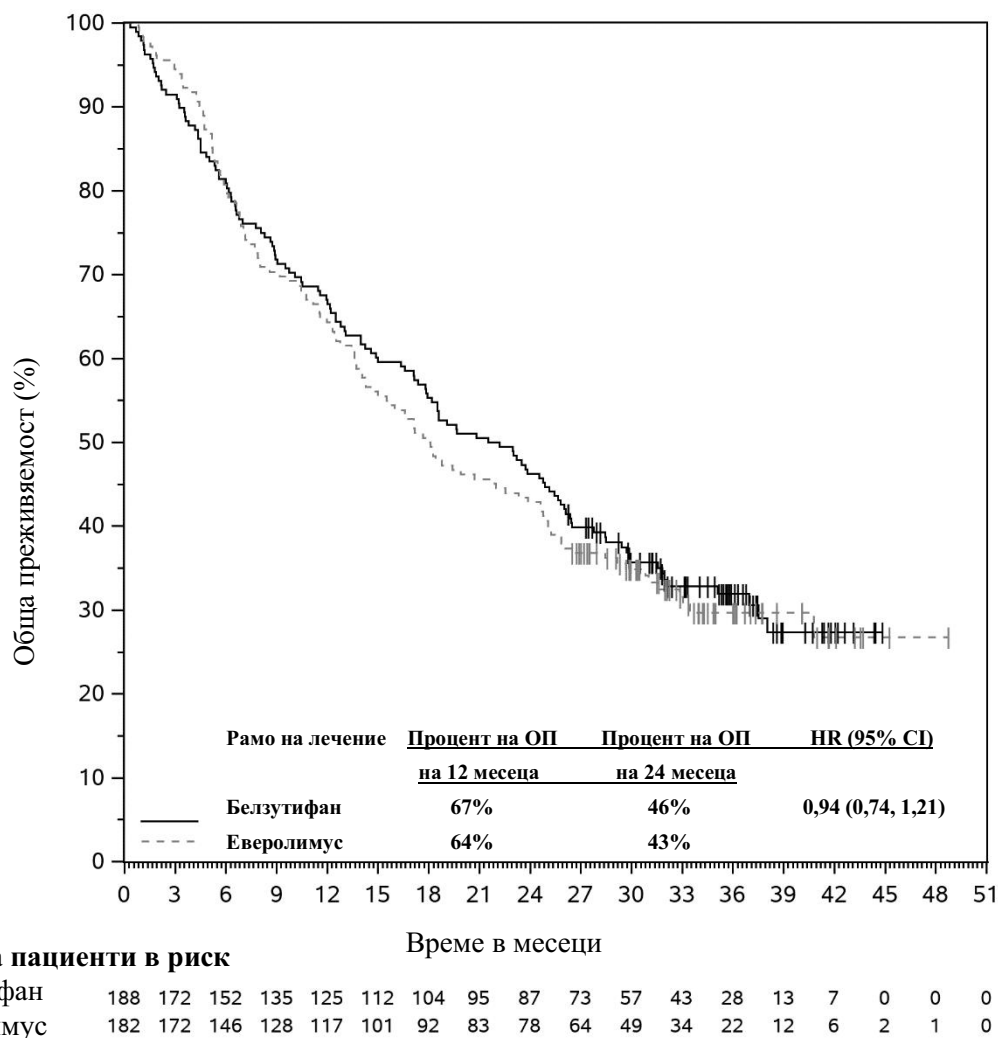
Медианата на времето до отговор е 3,7 месеца (диапазон: 1,7- 16,6) в рамото на белзутифан и 3,0 месеца (диапазон: 1,8- 5,4) в рамото на еверолимус (медиана на времето за проследяване 13,5 месеца) в подгрупата от пациенти, които са получили две или повече линии терапия, включващи PD-L(1) инхибитор и поне две VEGF-таргетни терапии в LITESPARK-005.

Фигура 1: Криви на Карпан-Меер за преживяемост без прогресия по терапевтично рамо в LITESPARK-005 при пациенти, получили две или повече линии на терапия, включващи PD- (L)1 инхибитор и поне две VEGF-таргетни терапии



* Медиана на времето за проследяване 13,5 месеца

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост по терапевтично рамо в LITESPARK-005 при пациенти, получили две или повече линии на терапия, включващи PD- (L)1 инхибитор и поне две VEGF-таргетни терапии



* Медиана на времето на проследяване 19,6 месеца

Клинично проучване при възрастни пациенти с тумори, асоциирани с болест на von Hippel-Lindau (VHL)

Ефикасността на белзутифан е изследвана в LITESPARK-004, отворено Фаза 2 клинично проучване с 61 пациенти с болест на VHL, които имат поне един измерим солиден тумор на бъбрека (дефиниран съгласно RECIST v1.1) и които не се нуждаят от незабавна операция. Пациентите могат също да имат и други VHL-асоциирани тумори, като ЦНС хемангиобластоми и pNET. Пациентите са получили доза 120 mg белзутифан веднъж дневно. Пациентите са оценени радиологично приблизително 12 седмици след започването на лечението и след това на всеки 12 седмици. Лечението продължава до прогресия на заболяването или до възникването на неприемлива токсичност. Пациентите е необходимо да са с функционален статус по ECOG 0 или 1. Проучването изключва пациенти, които имат какъвто и да е признак за метастатично заболяване, както за RCC така и за други VHL-асоциирани тумори, необходимост от незабавна хирургическа интервенция за лечение на тумора, каквато и да е голяма хирургическа процедура, извършена в последните 4 седмици преди включването в проучването, каквото и да е голямо сърдечно-съдово събитие в последните 6 месеца преди включването в проучването, или с предшестващи системни лечения за VHL асоцииран RCC.

Сред 61 пациенти, включени в LITESPARK-004, характеристиките на популацията са: медиана на възрастта 41 години, 3,3% на възраст 65 години и по-възрастни; 52,5% от мъжки пол;

90,2% бели; и 82,0% са с функционален статус по ECOG 0 и 16,4% са с функционален статус по ECOG 1. Седемдесет и седем процента от пациентите имат предходни хирургически интервенции за RCC. Други VHL-асоциирани тумори при пациентите включват лезии на панкреаса (100,0%), от които 36,1% са панкреатични невроендокринни тумори, ЦНС хемангиобластоми (82,0%) и ангиоми на ретината (19,7%).

Първичната крайна точка за ефикасност за лечението на VHL-асоциирания RCC е ЧОО, измерена чрез радиологична оценка съгласно RECIST v1.1, както е оценена от централен независим комитет за преглед (independent review committee, IRC). Допълнителни крайни точки за ефикасност включват ПО и времето до отговор. ЧОО и ПО при други VHL-асоциирани тумори са оценени като вторични крайни точки за ефикасност.

Таблица 4 обобщава резултатите за ефикасност при VHL-асоциирани RCC тумори в LITESPARK-004, въз основа на междинен анализ с медиана на времето на проследяване 49,7 месеца.

Таблица 4: Резултати за ефикасност при VHL-асоциирани RCC тумори в LITESPARK-004

Крайна точка	Белзутифан n=61
ЧОО*% (95% CI)	67,2% (54,0; 78,7)
Пълен отговор	11,5%
Частичен отговор	55,7%
Продължителност на отговора[†]	
Медиана в месеци (диапазон)	NR (8,6+; 44,4+)
% с продължителност ≥ 12 месеца	100,0%
Време до отговора	
Медиана в месеци (диапазон)	11,1 (2,7; 41,2)

Данни за ефикасност при медиана на времето на проследяване 49,7 месеца (крайна дата 3 април 2023)

* Отговор: Най-добър обективен отговор като потвърден пълен отговор или частичен отговор

[†] Въз основа на изчисления по Kaplan-Meier

+ Обозначава настоящия отговор

NR = не е достигната

Крайни точки за ефикасност при лечението на други VHL-асоциирани тумори включват ЧОО и ПО, оценени от IRC съгласно RECIST v1.1. Тези резултати са показани на Таблица 5.

Таблица 5: Резултати за ефикасност на белзутифан при други VHL-асоциирани тумори

	Белзутифан n=61	
Крайна точка	Пациенти с измерими ЦНС хемангиобластоми n=50	Пациенти с измерими невроендокринни тумори на панкреаса n=22
ЧОО* % (95% CI)	48% (33,7; 62,6)	90,9% (70,8; 98,9)
Пълен отговор	8,0%	50,0%
Частичен отговор	40,0%	40,9%
Продължителност на отговора†		
Медиана в месеци (диапазон)	NR (0,0+; 47,5+)	NR (11,0+; 48,3+)
% с продължителност ≥ 12 месеца	95,5%	100,0%

Данни за ефикасност при медиана на времето на проследяване 49,7 месеца (крайна дата 3 април 2023)

* Отговор: Най-добър обективен отговор като потвърден пълен отговор или частичен отговор

† Въз основа на изчисления по Kaplan-Meier

+ Обозначава настоящия отговор

NR = Не е достигната

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с белзутифан във всички подгрупи на педиатричната популация при бъбречни неоплазми и болест на VHL (вж. точка 4.2 за информация относно педиатричната употреба).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на белзутифан е сходна при здрави индивиди и при пациенти със солидни тумори, включително авансирал RCC. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, при пациентите, лекувани със 120 mg белзутифан, симулираната средна геометрична в стационарно състояние C_{max} е 1,5 µg/mL (46%) и AUC_{0-24hr} е 20,8 µg•час/mL (64%). Стационарно състояние е постигнато след приблизително 3 дни.

Абсорбция

След перорално приложение на единична доза 120 mg белзутифан, пиковите плазмени концентрации (медиана на T_{max}) на белзутифан са постигнати за 1 до 2 часа след прилагане на дозата.

Ефект на храната

Приемът на висококалорична храна, богата на мазнини води до забавяне на достигането на пикова плазмена концентрация на белзутифан с около 2 часа, но не оказва ефект върху

експозицията (AUC). Наблюдавало се е леко понижаване на $C_{\max}$ от 24% след прием на висококалорична храна, богата на мазнини, като това не е от клинична значимост. По тази причина белзутифан може да бъде приеман без съображения за храната.

Разпределение

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ, средният обем на разпределение (CV%) е 120 l (28,5%). Степента на свързване с плазмените протеини на белзутифан е 45%. Съотношението на концентрациите на белзутифан в кръв/плазма е 0,88.

Биотрансформация

Белзутифан се метаболизира основно от UGT2B17 и CYP2C19 и в по-малка степен от CYP3A4. Както UGT2B17, така и CYP2C19 показват наличието на генетични полиморфизми (вж. „Специални популации – пациенти, които са двойни слаби UGT2B17 и CYP2C19 метаболизатори“).

In vitro оценка на лекарствените взаимодействия

Белзутифан е субстрат на UGT2B17, CYP2C19 и CYP3A4. Активният транспорт не играе ключова роля във фармакокинетиката на белзутифан. Белзутифан не е инхибитор на CYP ензими, UGT ензими, нито на транспортери, с изключение на MATE-2K и потенциално на MATE1. Белзутифан не индуцира CYP1A2, но индуцира CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4 по механизъм, зависим от концентрацията (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ, средният (CV%) клирънс е 5,89 l/час (60,6%) и средният елиминационен полуживот е приблизително 14 часа.

След перорално приложение на маркиран с радиоактивен изотоп белзутифан при здрави индивиди, приблизително 49,6% от дозата е екскретирана с урината и 51,7% е екскретирана с фекалиите (основно като неактивни метаболити). Приблизително 6% от дозата е установена в урината под формата на изходното лекарство.

Линейност

Плазмената $C_{\max}$ и AUC се увеличават пропорционално при дозов интервал от 40 mg до 120 mg.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на белзутифан при здрави лица и при пациенти с раково заболяване, не са наблюдавани клинично значими разлики в средната експозиция на белзутифан между лицата с нормална бъбречна функция и лицата с лека и умерена степен на бъбречно увреждане (оценено според стойността на гломерулната филтрация (estimated glomerular filtration ratio, eGFR)). В отделно фармакокинетично проучване, експозицията на белзутифан (AUC_{0-INF}) при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване е намаляла с 6% и се е увеличила с 14% съответно преди и след хемодиализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на белзутифан при здрави лица и при пациенти с раково заболяване, не са наблюдавани клинично значими разлики в средната експозиция на белзутифан между лицата с нормална чернодробна функция (общ билирубин и $AST \leq ГГН$) и при тези с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $\leq ГГН$ и $AST > ГГН$ или общ билирубин > 1 до $1,5 \times ГГН$ и каквато и да е стойност на AST). В отделно фармакокинетично проучване, експозицията на белзутифан (AUC_{0-INF}) се увеличава с 52% при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B). Не са провеждани проучвания при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Двойни слаби UGT2B17 и CYP2C19 метаболитатори

Пациентите, които са двойни слаби UGT2B17 и CYP2C19 метаболитатори имат по-високи експозиции на белзутифан, което води до увеличаване на честотата и тежестта на нежеланите реакции на белзутифан и тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани (вж. точка 4.4 и 4.8).

Белзутифан се метаболизира основно от UGT2B17 and CYP2C19. Активността на тези ензими варира между индивидите, носещи различни генетични варианти, което може да се отрази върху концентрациите на белзутифан. Слаби метаболитатори са индивиди, за които се смята, че нямат ензимна активност. При пациенти, които са двойни слаби UGT2B17 и CYP2C19 метаболитатори, CYP3A4 може да е основен елиминационен път.

Приблизително 15% от белите, 11% от латиноамериканците, 6% от афроамериканците, 38% от южноазиатците и 70% от източноазиатците са слаби UGT2B17 метаболитатори. Приблизително 2% от белите, 1% от латиноамериканците, 5% от афроамериканците, 8% от южноазиатците и 13% от източноазиатците са слаби CYP2C19 метаболитатори. Приблизително 0,3% белите, 0,1% от латиноамериканците, 0,3% от афроамериканците, 3% от южноазиатците и 9% от източноазиатците са двойни слаби UGT2B17 и CYP2C19 метаболитатори. Очакваните честоти на UGT2B17, CYP2C19, и на двойните слаби UGT2B17 и CYP2C19 метаболитатори за японската популация са съответно приблизително 77%, 19% и 15%. Очакваните честоти на UGT2B17, CYP2C19, и на двойните UGT2B17 и CYP2C19 слаби метаболитатори за популацията на САЩ са съответно приблизително 16%, 3% и 0,5% въз основа на обявения дял на основните расови/етнически групи в населението на САЩ.

Влиянието на слабите CYP2C19 и UGT2B17 метаболитатори върху експозицията на белзутифан е оценено в популационен ФК анализ. Въз основа на популационния ФК модел, пациентите, които са CYP2C19, UGT2B17, или двойни UGT2B17 и CYP2C19 слаби метаболитатори, се предвижда да имат съответно 1,3-, 2,7- или 3,3 пъти по-високи експозиции (стационарно състояние AUC_{0-24hr}), в сравнение с типичния референтен пациент (UGT2B17 екстензивен метаболитатор, CYP2C19 екстензивен/междинен метаболитатор) за препоръчителната доза. Не се налага корекция на дозата въз основа на анализите за ефикасност и безопасност на отношението експозиция-отговор и въз основа на профила полза-риск.

Ефекти на възрастта, пола, етническата принадлежност, расата и телесното тегло

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, възрастта (диапазон: 19 до 90 години), полът, етническата принадлежност, расата и телесното тегло (диапазон: 42,1 до 166 кг) нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на белзутифан. Възможно е потенциални разлики в експозицията сред различните раси да се дължат на различни честоти на метаболизиращите ензими (вж. „Специални популации – Двойни UGT2B17 и CYP2C19 слаби метаболитатори“).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане

При проучвания за токсичност при перорално многократно прилагане на дози, приложени в продължение на период до 3 месеца при плъхове и кучета, са открити анемия за всички дози, включително при експозиции, по-ниски от тези при хората. Въпреки че анемията е обратима, това е от значение за хората.

Канцерогенеза

26-седмично за карциногенност проучване при трансгенни мишки (rasH2) е проведено с белзутифан, приложен в дози до 600 mg/kg/ден, съответстващ на експозиции до 28 пъти по-високи от експозицията при хора за одобрената доза. Не са наблюдавани неопластични находки, свързани с белзутифан при която и да е дозировка и не е идентифициран канцерогенен риск в проучването.

Мутагенеза

Белзутифан не е генотоксичен при *in vitro* бактериални анализи за мутагенеза и микроядрени анализи, както и при *in vivo* микроядрени анализи при плъхове при експозиция 1,7 пъти по-висока от тази при хора.

Репродуктивна токсичност

Не са проведени проучвания за фертилитета с белзутифан. В 3-месечното проучване за токсичност при многократно прилагане на дози при плъхове са наблюдавани необратима тестикуларна атрофия/дегенерация и олигоспермия при експозиции по-ниски от експозиция при хора за препоръчителната доза 120 mg дневно. Не е наблюдавана тестикуларна токсичност при кучета до експозиция сходна с тази при хората. Няма находки в женските репродуктивни органи при 3-месечните проучвания за токсичност както при плъхове, така и при кучета, но HIF-2 α играе функционална роля в матката по време на имплантацията на ембриона и установяването на бременност при мишки. HIF-2 α инхибиране в резултат на експозицията на белзутифан е възможно да повлияе на имплантацията на ембриона, водещо до нарушаване на женския фертилитет.

В проучване за ембрио-феталното развитие при плъхове, приложението на белзутифан по време на органогенезата води до ембриофетална смъртност до 100%, намалено телесно тегло на фетуса, както и до фетални скелетни аномалии при експозиции, сходни с или под експозиция при хора за препоръчителната доза 120 mg дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Хипромелоза ацетат сукцинат
Микрокристална целулоза (E460)
Манитол (E421)
Кроскармелоза натрий (E468)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (E1203)
Титаниев диоксид (E171)
Макрогол (E1521)
Талк (E553b)
Индиго кармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/алуминий блистери.

Опаковка съдържаща 30 филмирани таблетки.

Групова опаковка, съдържаща 90 (три опаковки по 30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1893/001

EU/1/24/1893/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
-
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на WELIREG, във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на ръководството за медицински специалисти, включително и средствата за комуникация, условията на разпространение, както и всички други аспекти на средствата за предоставяне на съвет относно безопасността. Картата за пациента е включена в опаковката.

Целта на средствата за предоставяне на съвет относно безопасността е да информират за подходящите методи за контрацепция с цел превенция на бременност при пациенти, лекувани с белзутифан.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където WELIREG се предлага на пазара, всички медицински специалисти и пациентки с детероден потенциал, които се очаква съответно да предписват или използват WELIREG, имат достъп до/получават следните обучителни материали:

- Ръководство за медицинските специалисти
- Карта на пациента

Обучителни материали за медицински специалисти:

- Кратката характеристика на продукта
- Ръководство за медицински специалисти

Ръководство за медицински специалисти:

- Белзутифан може да причини ембриофетално увреждане, включително загуба на фетуса, когато се прилага на бременна жена.
- Белзутифан е противопоказан при бременни жени, лекувани за тумори, асоциирани с болест на von Hippel-Lindau (VHL).
- Белзутифан не трябва да се използва по време на бременност при жени, лекувани за бъбречноклетъчен карцином, освен в случаите, при които клиничното състояние изисква лечение с белзутифан.
- Подробна информация, за това как да се намали потенциалния риск при експозиция по време на бременност при жени с детероден потенциал, въз основа на следното:
 - Трябва да се направи тест за бременност, преди да се започне лечение с белзутифан.
 - Жени с детероден потенциал трябва да използват високоефективен метод за контрацепция по време на лечението с белзутифан и в продължение на поне 1 седмица след последната доза.
 - Да се обясни на пациента, че белзутифан може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви. По тази причина трябва да се използва нехормонален метод за контрацепция или техният партньор да използва презерватив.
 - Пациентките с детероден потенциал трябва да бъдат информирани относно потенциалния риск от ембриофетално увреждане и относно подходящите методи за контрацепция преди да започнат лечение с белзутифан.
- Необходимо е прекратяване на лечението с белзутифан, ако е планирана бременност, или в случай че се установи бременност.
- В опаковката е включена карта на пациента. Медицинските специалисти трябва да информират всяка пациентка с детероден потенциал за предназначението на картата на пациента, преди започване на лечението.

Карта на пациента:

- Белзутифан не трябва да се използва от бременни жени, тъй като употребата на белзутифан по време на бременност може да увреди плода, включително да причини загуба на плода.
- Подробна информация относно намаляването на потенциалния риск от експозиция по време на бременност, въз основа на следното:
 - Трябва да се направи тест за бременност, преди да се започне лечението с белзутифан.
 - Жени с детероден потенциал трябва да използват високоефективен метод за контрацепция по време на лечението с белзутифан и в продължение на поне 1 седмица след последната доза.

- Белзутифан може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви. По тази причина трябва да се използва нехормонален контрацептивен метод или партньорът да използва презерватив.
- Ако настъпи бременност по време на лечението с белзутифан, незабавно се свържете с Вашия лекуващ лекар.
- Данни за контакт на лицето, предписало белзутифан.
- На жените с детероден потенциал трябва да се дадат указания да говорят с техния медицински специалист относно средствата за предпазване от забременяване, докато приемат белзутифан.
- Да се дадат указания на пациента да прочете листовката за допълнителна информация относно безопасността на белзутифан.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да потвърди ефикасността и безопасността на белзутифан като монотерапия за лечението на възрастни пациенти с болест на von Hippel-Lindau, които се нуждаят от терапия за асоциирани локализиран бъбречноклетъчен карцином (RCC), хемангиобластоми на централната нервна система (ЦНС) или панкреатични невроендокринни тумори (pNET), и при които локалните терапевтични процедури са неподходящи. ПРУ трябва да подаде окончателния анализ на текущото проучване МК-6482-004: отворено, Фаза II проучване с едно рамо, за да оцени допълнително безопасността и ефикасността на белзутифан в дългосрочен план при лечението на бъбречноклетъчен карцином, асоцииран с болест на von Hippel-Lindau.	Първо тримесечие на 2027г.
За да потвърди ефикасността и безопасността на белзутифан като монотерапия за лечението на възрастни пациенти с болест на von Hippel-Lindau, които се нуждаят от терапия за асоциирани локализиран RCC, ЦНС хемангиобластоми или pNET, и при които локалните терапевтични процедури са неподходящи. ПРУ трябва да подаде резултатите за ефикасност и безопасност за най-малко 64 пациенти с време на проследяване от поне 24 месеца в кохорта В1 от текущото проучване МК-6482-015, неконтролирано Фаза II проучване, оценяващо ефикасността и безопасността на белзутифан при пациенти с тумори, асоциирани с болест на von Hippel-Lindau, които имат поне 1 измерим RCC, pNET или феохромоцитом/параганглиом (PPGL).	Първо тримесечие на 2027г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

WELIREG 40 mg филмирани таблетки
белзутифан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg белзутифан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1893/001 30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

WELIREG 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА – C BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

WELIREG 40 mg филмирани таблетки
белзутифан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg белзутифан

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

Групова опаковка: 90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1893/002 Групова опаковка: 90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

WELIREG 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА – БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

WELIREG 40 mg филмирани таблетки
белзутифан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg белзутифан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
Част от групова опаковка, не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1893/002 Грופова опаковка: 90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

WELIREG 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

WELIREG 40 mg таблетки
белзутифан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА

Welireg ▼ (белзутифан)

- Не приемайте WELIREG за лечение на болест на фон Хипел-Линдау, ако сте бременна.
- Ако сте бременна и се нуждаете от лечение за бъбречноклетъчен карцином, говорете с Вашия лекар относно употребата на WELIREG.
- WELIREG може да увреди Вашето бебе и да предизвика спонтанен аборт. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.
- Вашият лекар ще направи тест за бременност, преди да започнете да приемате WELIREG.
- Не трябва да забременявате, докато приемате WELIREG.

Предпазване от забременяване (контрацепция)

- Ако сте жена, която би могла да забременее:
 - средствата за предпазване от забременяване, съдържащи хормони, като противозачатъчни таблетки, инжекции или трансдермални пластири, може да имат по-слаб ефект, докато приемате WELIREG.
 - докато приемате WELIREG и в продължение на поне 1 седмица след последната доза, трябва:
 - да използвате ефективно нехормонално средство за предпазване от забременяване (контрацепция) или
 - Вашият партньор да използва презерватив.
- Говорете с Вашия лекар или фармацевт относно средствата за предпазване от забременяване, които могат да са подходящи за Вас, докато приемате WELIREG.
- Трябва да кажете на Вашия лекар, ако забременеете или смятате, че може да сте забременели по време на лечението.

За повече информация погледнете листовката на WELIREG, съдържаща информация за пациента.

Важна информация за контакт

Име на лекар _____
Служебен телефон _____
Телефон за контакт извън работно време _____
Моето име _____

[лого на MSD]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

WELIREG 40 mg филмирани таблетки белзутифан (belzutifan)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Опаковката съдържа и карта на пациента, предназначена за жени, които могат да забременеят. Моля, прочетете я, тъй като тя съдържа важна информация за безопасността, с която трябва да сте наясно преди и по време на лечението си с WELIREG.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява WELIREG и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете WELIREG
3. Как да приемате WELIREG
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате WELIREG
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява WELIREG и за какво се използва

WELIREG е противораково лекарство, което съдържа активното вещество белзутифан.

WELIREG се използва за лечение на възрастни с:

- бърбечноклетъчен карцином със светлоклетъчна част, вид рак на бъбрека. Лекарството се използва, в случай че ракът е напреднал (разпространил се е) след лечения, насочени към имунната система (PD-1 или PD-L1 инхибитор) и кръвоносни съдове на рака (VEGF-таргетна терапия).
- болест на фон Хипел-Линдау (генетично заболяване, което причинява растеж на тумори и кисти в определени части на тялото), които се нуждаят от лечение за бърбечноклетъчен карцином, за тумори в мозъка и гръбначния мозък, наречени хемангиобластоми на централната нервна система, или за вид рак на панкреаса, наречен още панкреатичен невроендокринен тумор, и при които хирургична намеса или други локални терапевтични процедури са неподходящи.

Белзутифан, активното вещество във WELIREG, блокира протеин, наречен хипоксия-индуцируем фактор 2 алфа (HIF-2α). Този протеин помага за контролирането на растежа на клетките и кръвоносните съдове, което може да играе роля в развитието и разпространението на някои видове тумори в тялото.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете WELIREG

Не приемайте WELIREG

- ако сте алергични към белзутифан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни.
- Ако сте бременна и се нуждаете от лечение за болест на фон Хипел-Линдау (вж. точка „Бременност“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете WELIREG, ако:

- имате проблеми с дишането
- имате ниски нива на червени кръвни клетки (анемия)
- имате болест на фон Хипел-Линдау и тумори в главния и гръбначния мозък
-

Нисък брой на червените кръвни клетки (анемия)

Лечението с WELIREG може да предизвика анемия (нисък брой червени кръвни клетки).

Говорете с Вашия лекар, ако развиете някой от следните симптоми:

- задух
- усещане за умора
- замаяност
- бледа кожа

Вашият лекар ще Ви проследява за анемия, преди да започнете лечение и по време на лечението с WELIREG. Ако развиете тежка анемия, Вашият лекар може да назначи лечение с лекарства, които стимулират образуването на червени кръвни клетки (средства, стимулиращи еритропоезата) и/или кръвопреливане, включително и да спре лечението с WELIREG до изчезване на анемията или да спре окончателно лечението с WELIREG.

Ниски нива на кислород в кръвта Ви (хипоксия)

Лечението с WELIREG може предизвика хипоксия. Говорете незабавно с Вашия лекар, ако развиете някой от следните симптоми:

- задух
- сърцебиене
- учестено дишане
- синкаво оцветяване на кожата около устата Ви
- невъзможност да си довършвате изреченията, без да си поемате въздух
- необичайна умора
- объркване

Вашият лекар ще Ви проследява за хипоксия, преди да започнете лечение и по време на терапията с WELIREG. Ако развиете тежка хипоксия, Вашият лекар може да започне терапия с кислород или да спре лечението с WELIREG. Лечението с WELIREG ще бъде възобновено с по-ниска доза. В случай, че развиете отново хипоксия, Вашият лекар ще прекрати лечението с WELIREG.

В някои случаи, ако развиете много тежка хипоксия, Вашият лекар може да спре окончателно лечението с WELIREG.

Кървене във Вашия главен и гръбначен мозък (кръвоизлив в централната нервна система)

Лечението с WELIREG за болестта фон Хипел-Линдау може да причини кървене във Вашия главен и гръбначен мозък, ако имате тумори в главния и/или гръбначния мозък. Незабавно говорете с Вашия лекар, ако развиете някой от следните симптоми:

- тежко главоболие
- нарушение на зрението
- тежка сънливост
- тежка слабост от едната страна на тялото Ви
- неkoordinирани мускулни движения
- тежка болка в областта на врата или на гърба
- загуба на усещане за болка, температура и допир

Деца и юноши

WELIREG не се препоръчва при деца и юноши под 18 години. Не е известно дали WELIREG е безопасен и ефикасен за употреба при тези пациенти.

Други лекарства и WELIREG

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е необходимо, тъй като WELIREG може да повлияе върху ефекта на други лекарства. Също така е възможно и други лекарства да повлияят върху ефекта на WELIREG.

WELIREG може да повлияе на действието на хормоналните контрацептиви. Докато приемате WELIREG, както и в продължение на поне 1 седмица след последната доза, Вие трябва:

- да използвате ефективно нехормонално средство за предпазване от забременяване (контрацепция) или
- Вашият партньор да използва презерватив

Бременност

Не приемайте WELIREG за лечение на болест на фон Хипел-Линдау, ако сте бременна.

Ако сте бременна и се нуждаете от лечение за бъбречноклетъчен карцином, говорете с Вашия лекар относно употребата на WELIREG. WELIREG може да увреди бебето или да предизвика спонтанен аборт. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще направи тест за бременност, преди да започнете да приемате WELIREG. Не трябва да забременявате, докато приемате WELIREG.

Ако сте жена, която би могла да забременее:

- средства за предпазване от забременяване, съдържащи хормони, като противозачатъчни таблетки, инжекции или трансдермални пластири, е възможно да имат по-слаб ефект, докато приемате WELIREG.
- докато приемате WELIREG и в продължение на поне 1 седмица след последната доза, трябва
 - да използвате ефективно нехормонално средство за предпазване от забременяване (контрацепция) или
 - Вашият партньор от мъжки пол да използва презерватив.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт относно средствата за предпазване от забременяване, които биха били подходящи за Вас, докато приемате WELIREG.

Фертилитет

WELIREG може да причини проблеми, свързани с фертилитета при мъже и жени, което може да повлияе на Вашата способност да имате деца. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако това Ви притеснява.

Кърмене

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако кърмите или планирате да кърмите.

Не е известно дали WELIREG преминава в кърмата. Приемът на това лекарство, докато кърмите, може да нанесе вреда на Вашето бебе. Заедно с Вашия лекар трябва да решите дали ще приемате WELIREG или ще кърмите. Не трябва да приемате WELIREG и да кърмите едновременно. Ако искате да започнете да кърмите, изчакайте поне 1 седмица след приетата от Вас последна доза WELIREG.

Шофиране и работа с машини

Възможно е да се почувствате замаяни или уморени, докато приемате WELIREG. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте машини до момента, в който вече не се чувствате замаяни или уморени.

WELIREG съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате WELIREG

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко трябва да приемате

- Препоръчителната доза е 120 mg веднъж дневно. Вземете три таблетки по 40 mg веднъж дневно, по възможност по едно и също време всеки ден.
- Вашият лекар може да намали дозата Ви или да спре лечението, за кратък период или за постоянно, ако получите определени нежелани реакции, докато приемате WELIREG (вж. точка 4).

Как да приемате това лекарство

Поглъщайте таблетките цели – не ги чупете. Не е известно дали това лекарство има ефект, ако таблетките не са цели.

Можете да приемате WELIREG със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза WELIREG

Ако приемете повече таблетки от необходимото, свържете се с лекар или с болница за съвет.

Ако сте пропуснали да приемете WELIREG

Ако сте пропуснали доза WELIREG, приемете пропуснатата доза възможно най-скоро в рамките на същия ден. Приемете обичайната доза WELIREG на следващия ден.

Ако повърнете, след като сте приели WELIREG, не приемайте друга доза. Приемете обичайната доза WELIREG на следващия ден.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

WELIREG може да предизвика следните нежелани реакции, които могат да бъдат сериозни (вж. точка 2):

- намалени нива на червените кръвни клетки (анемия) (много честа, може да засегне повече от 1 на 10 души)
- намалени нива на кислород в кръвта Ви (хипоксия) (много честа, може да засегне повече от 1 на 10 души).
- затруднено дишане (диспнея) (много честа, може да засегне повече от 1 на 10 души)

Уведомете Вашия лекар, ако изпитате някой от следните симптоми:

- усещане за умора
- бледа кожа
- задух
- затруднено дишане

- гръдна болка
- сърцебиене
- или замаяност.

Може да имате нужда от кръвопреливане, ако броят на червените Ви кръвни клетки е твърде нисък. Може да се нуждаете от допълнителен кислород, ако нивата на кислорода в кръвта Ви са твърде ниски.

Вашият лекар ще направи кръвни изследвания, за да провери броя на червените Ви кръвни клетки и да измери нивото на кислорода в кръвта преди и по време на лечението с WELIREG.

Други възможни нежелани реакции са:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- усещане за умора
- усещане за замаяност
- гадене
- кървене (хеморагия) (включително кървене във Вашия главен и гръбначен мозък, ако имате асоциирани с болест на фон Хипел-Линдау хемангиобластоми на централната нервна система)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- наддаване на тегло

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от нежеланите реакции, описани по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V*](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате WELIREG

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP“/“Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или има признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа WELIREG

- Активното вещество е белзутифан. Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg белзутифан.
- Другите съставки са кроскармелоза натрий (E468) (вж „WELIREG съдържа натрий“ в точка 2), хипромелоза ацетат сукцинат, магнезиев стеарат (E470b), манитол (E421), микрокристална целулоза (E460) и колоиден безводен силициев диоксид (E551). Филмовото покритие съдържа индиго кармин алуминиев лак, макрогол (E1521), поливинилов алкохол (E1203), талк (E553b), титаниев диоксид (E171).

Как изглежда WELIREG и какво съдържа опаковката

WELIREG е синя, овална филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „177“ от едната страна и гладка от другата страна. WELIREG е наличен в блистери от алуминий/ алуминий. Всяка опаковка съдържа 30 филмирани таблетки. Всяка груповая опаковка съдържа 90 (три опаковки по 30) филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по

лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД
УСЛОВИЕ**

Заклучения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.