

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

WELIREG 40 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 40 mg belzutifan.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).
Blå, oval tablet, ca. 13 x 8 mm, præget med "177" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Renalcellekarcinom (RCC)

WELIREG som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med avanceret clearcelle renalcellekarcinom, som progredierede efter to eller flere behandlingslinjer, som inkluderede en PD-(L)1-hæmmer og mindst to VEGF-targeterede behandlinger.

Tumorer associeret med von Hippel-Lindaus sygdom (VHL)

WELIREG som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med von Hippel-Lindaus sygdom, som behøver behandling for associeret, lokaliseret renalcellekarcinom (RCC), hæmangioblastomer i centralnervesystemet (CNS), eller neuroendokrine tumorer i pancreas (pNET), og for hvem lokaliserede procedurer er uegnede.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres og superviseres af speciallæger med erfaring i behandling af cancer.

Dosering

Den anbefalede dosis af WELIREG er 120 mg belzutifan (tre 40 mg tabletter) administreret en gang dagligt på samme tidspunkt hver dag.

Behandlingen skal fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Glemte dosis

Hvis en dosis af WELIREG glemmes, kan den tages så hurtigt som muligt samme dag. Den normale daglige dosis skal genoptages næste dag. Der må ikke tages ekstra tabletter som erstatning for den glemte dosis.

I tilfælde af opkastning efter indtagelse af WELIREG, må der ikke tages en ny dosis. Den næste dosis skal tages næste dag.

Dosisjusteringer

Dosisjusteringer for WELIREG ved bivirkninger er opsummeret i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalede dosisjusteringer

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisjustering
Anæmi (se pkt. 4.4)	Grad 3 (hæmoglobin < 8 g/dl; < 4,9 mmol/l; < 80 g/l; transfusion er indiceret)	• Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad ≤ 2 • Genoptag behandlingen ved samme eller en reduceret dosis (reducer med 40 mg); overvej at seponere behandlingen afhængigt af anæmiens sværhedsgrad eller vedvarenhed
	Grad 4 (livstruende konsekvenser eller akut intervention er indiceret)	• Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad ≤ 2 • Genoptag behandlingen ved en reduceret dosis (reducer med 40 mg) eller seponer behandlingen permanent ved tilbagevendende grad 4
Hypoksi (se pkt. 4.4)	Grad 3 asymptomatisk (nedsat iltmætning i hvile (f.eks., pulsoximeter < 88% eller Pa O ₂ $\leq$ 55 mm Hg))	• Mulighed for at fortsætte eller pausere behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad ≤ 2 • Genoptag behandlingen ved en reduceret dosis (reducer med 40 mg) eller seponer behandlingen afhængigt af hypoksiens sværhedsgrad eller vedvarenhed
	Grad 3 symptomatisk (nedsat iltmætning i hvile (f.eks., pulsoximeter < 88% eller Pa O ₂ $\leq$ 55 mm Hg))	• Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad ≤ 2 • Genoptag behandlingen ved en reduceret dosis (reducer med 40 mg) eller seponer behandlingen afhængigt af hypoksiens sværhedsgrad eller vedvarenhed
	Grad 4 (livstruende kompromittering af luftvejene; akut intervention er nødvendig (f.eks., trakeotomi eller intubation))	• Seponer behandlingen permanent
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3	• Pauser dosering indtil bivirkningerne bedres til grad ≤ 2 • Overvej at genoptage behandlingen ved en reduceret dosis (reducer med

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisjustering
		40 mg) afhængigt af sværhedsgrad eller vedvarende Seponer behandlingen permanent ved tilbagevendende grad 3
	Grad 4	Seponer behandlingen permanent

*Baseret på *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE), version 5.0

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering anbefales ikke hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion inklusive terminal nyresygdom (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med let (total-bilirubin $\leq$ øvre grænseværdi (*upper limit of normal*, ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) $>$ ULN eller total-bilirubin $>$ 1 til 1,5 x ULN og enhver ASAT-værdi) eller moderat (total-bilirubin inden for et interval på $>$ 1,5 x ULN og $\leq$ 3 x ULN og enhver ASAT-værdi eller Child-Pugh B) nedsat leverfunktion. Belzutifan er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data.

Administration

WELIREG er til oral anvendelse.

Tabletterne skal sluges hele og kan tages med eller uden mad. Tabletterne må ikke deles, knuses eller tygges, da det er ukendt, om dette påvirker absorptionen af belzutifan.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet hos patienter med VHL-associerede tumorer (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Anæmi

Anæmi er rapporteret hos patienter, der fik belzutifan i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Patienter skal monitoreres for anæmi før initiering af og regelmæssigt i løbet af behandlingen med belzutifan. Belzutifan skal pauseres hos patienter, der udvikler grad 3 anæmi, og skal behandles i henhold til gældende medicinsk praksis, inklusive administration af erythropoiese-stimulerende middel (*erythropoiesis-stimulating agent*, ESA) indtil bedring til grad $\leq$ 2 (se produktinformationen for ESA'er for yderligere oplysninger). Belzutifan skal seponeres ved tilbagevendende grad 3 anæmi. Belzutifan skal pauseres for patienter, der udvikler grad 4 anæmi, og seponeres permanent ved tilbagevendende grad 4 anæmi (se pkt. 4.2).

Hypoksi

Hypoksi er rapporteret hos patienter, der fik belzutifan i kliniske studier (se pkt. 4.8). Patienter skal monitoreres for iltmætning med pulsoximetri før initiering af og regelmæssigt i løbet af behandlingen med belzutifan. Ved grad 3 asymptomatisk hypoksi bør det overvejes at give supplerende ilt og fortsætte eller pause behandlingen. Hvis behandlingen pauseres, skal behandlingen med belzutifan genoptages ved en reduceret dosis. For patienter med grad 3 symptomatisk hypoksi skal behandlingen med belzutifan pauseres, hypoksi skal behandles, og behandlingen med belzutifan skal genoptages ved en reduceret dosis. Hvis symptomatisk hypoksi fortsætter med at vende tilbage, skal behandlingen seponeres. Ved grad 4 hypoksi skal behandlingen seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Embryoføtal toksicitet: Kvinder i den fertile alder

Belzutifan kan forårsage embryoføtale skader, herunder fostertab, hos mennesker (se pkt. 4.6 og 5.3). Graviditetsstatus hos kvinder i den fertile alder skal fastslås før initiering af behandling med belzutifan.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med belzutifan og i mindst 1 uge efter den sidste dosis på grund af den potentielle risiko for fosteret (se pkt. 4.5 og 4.6).

Blødninger i centralnervesystemet (CNS) hos patienter med VHL-associerede hæmangioblastomer i centralnervesystemet (CNS-HB)

Blødninger i CNS, inklusive blødninger med dødelig udgang, er observeret hos patienter med VHL-associerede CNS-HB. Læger skal udvise forsigtighed ved symptomer eller tegn på blødninger i CNS hos patienter med VHL-associerede CNS-HB, som er i behandling med belzutifan.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro- og farmakogenomiske studier indikerer, at belzutifan metaboliseres via UGT2B17 og via CYP2C19, og at belzutifan inducerer CYP3A4 på en koncentrationsafhængig måde.

Belzutifans indvirkning på andre lægemidler

Samtidig administration af belzutifan og CYP3A4-substrater, inklusive hormonelle kontraktiva, nedsætter koncentrationen af CYP3A4-substrater, hvilket kan reducere virkningen af disse substrater. Størrelsen af dette fald kan være mere udtalt hos patienter, som er langsomme metabolisatorer (*poor metabolisers*) af både UGT2B17 og CYP2C19 (se pkt. 5.2). Samtidig administration af belzutifan og følsomme CYP3A4-substrater, for hvilke et minimalt fald i koncentrationen kan føre til terapeutisk svigt af substratet, skal undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal dosis af det følsomme CYP3A4-substrat øges i overensstemmelse med dets produktresumé.

Samtidig administration af belzutifan og hormonelle kontraktiva kan medføre præventionssvigt (se pkt. 4.4 og 4.6) eller en stigning i gennembrudsblødning. Patienter, som bruger hormonelle kontraktiva, skal tilrådes at anvende en anden ikke-hormonel præventionsmetode eller lade deres mandlige partner bruge et kondom under behandlingen med belzutifan.

I et klinisk studie resulterede gentagen administration af belzutifan 120 mg en gang dagligt i en reduktion på 40% i areal under kurven (AUC) for midazolam, en virkning, som er i overensstemmelse med en svag CYP3A4-induktor. Belzutifan kan udvise moderat CYP3A4-induktion hos patienter, som har højere eksponeringer for belzutifan i plasma (se pkt. 5.2).

Baseret på *in vitro*-data kan der forventes MATE- 2K-hæmning af belzutifan ved klinisk relevante eksponeringer, og MATE1-hæmning kan ikke udelukkes.

Belzutifan er en CYP2B6- og CYP2C8-induktor *in vitro*. Der er ikke udført *in vivo*-undersøgelser. Samtidig administration med belzutifan kan resultere i et klinisk relevant fald i koncentrationen af følsomme CYP2B6- og/eller CYP2C8-substrater i plasma.

Andre lægemidlers indvirkning på belzutifan

Samtidig administration af belzutifan og UGT2B17- eller CYP2C19-hæmmere øger eksponeringen for belzutifan i plasma, hvilket kan øge forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger med belzutifan. Patienter skal monitoreres for anæmi og hypoksi, og dosis af belzutifan skal reduceres i henhold til anbefalingerne.

Indvirkningen af stærke CYP2C19-induktorer på eksponeringen for belzutifan er endnu ikke blevet undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder / Kontraception hos mænd og kvinder

Graviditetsstatus hos kvinder i den fertile alder skal fastslås før initiering af behandling med belzutifan.

Belzutifan kan forårsage embryoføtale skader, herunder fostertab, når det administreres til en gravid kvinde (se pkt. 4.4 og 5.3). Kvinder i den fertile alder skal informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med belzutifan og i mindst 1 uge efter den sidste dosis. Brug af belzutifan kan nedsætte virkningen af hormonelle kontraceptiva. Patienter, der anvender hormonelle kontraceptiva, skal tilrådes at anvende en anden ikke-hormonel præventionsmetode eller lade deres mandlige partner bruge et kondom under behandlingen med belzutifan (se pkt. 4.5).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af belzutifan til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Renalcellekarcinom

Belzutifan bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med belzutifan.

Tumorer associeret med von Hippel-Lindaus sygdom (VHL)

Belzutifan er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3). Hvis der opstår graviditet under behandling med belzutifan, skal behandlingen seponeres.

Amning

Der foreligger ingen data om tilstedeværelse af belzutifan eller dets metabolitter i human mælk, indvirkningen på det ammende barn eller på mælkeproduktionen. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger hos ammede børn, skal kvinder rådes til ikke at amme under behandlingen med belzutifan og i 1 uge efter den sidste dosis.

Fertilitet

Baseret på fund hos dyr kan belzutifan forringe fertiliteten hos fertile mænd og kvinder (se pkt. 5.3). Patienter skal informeres om denne potentielle risiko. Det er ukendt, om indvirkningen på fertiliteten er reversibel.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Belzutifan påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed og træthed kan forekomme efter administration af belzutifan (se pkt. 4.8).

Patienter skal rådes til ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, før de er forholdsvis sikre på, at behandlingen med belzutifan ikke påvirker dem negativt.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Belzutifans sikkerhed er vurderet hos 576 patienter med avancerede solide tumorer og VHL-associerede lokaliserede tumorer, som blev behandlet med 120 mg belzutifan en gang dagligt i kliniske studier. Den mediane eksponeringsvarighed for belzutifan var 9,2 måneder (interval: 0,1 til 55,4 måneder).

De hyppigst rapporterede bivirkninger under behandlingen med belzutifan var anæmi (84,2%), træthed (42,7%), kvalme (24,1%), dyspnø (21,4%), svimmelhed (17,9%) og hypoksi (16,3%).

De hyppigst rapporterede grad 3 eller 4 bivirkninger var anæmi (28,8%) og hypoksi (12,2%). De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger var hypoksi (7,1%), anæmi (4,7%) og dyspnø (1,2%).

De hyppigst rapporterede bivirkninger, der medførte dosisafbrydelse af belzutifan, var anæmi (7,1%), hypoksi (5,4%), træthed (2,6%), kvalme (2,4%), dyspnø (1,7%) og svimmelhed (1,6%). De hyppigste rapporterede bivirkninger, der medførte dosisreduktion af belzutifan, var hypoksi (6,3%), anæmi (3,8%) og træthed (1,7%). Den hyppigst rapporterede bivirkning, der medførte seponering af belzutifan, var hypoksi (1,4%).

Bivirkningstabel

Bivirkninger, der blev rapporteret i det poolede datasæt for patienter behandlet med belzutifan (n=576) eller blev rapporteret i forbindelse med brug efter markedsføring, er anført i tabel 2. Disse bivirkninger er angivet ud fra systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed er defineret på følgende måde: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og Meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 2: Bivirkninger hos patienter behandlet med belzutifan*

Bivirkning	Alle grader	Grad 3 – 4
Blod og lymfesystem		
Anæmi [†]	Meget almindelig	Meget almindelig
Nervesystemet		
Svimmelhed	Meget almindelig	-
Luftveje, thorax og mediastinum		
Dyspnø	Meget almindelig	Almindelig
Hypoksi	Meget almindelig	Meget almindelig
Vaskulære sygdomme		
Blødninger ^{‡#}	Meget almindelig	Almindelig
Mave-tarm-kanalen		
Kvalme	Meget almindelig	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Træthed	Meget almindelig	Almindelig
Undersøgelser		
Vægtstigning	Almindelig	Almindelig

*Bivirkningshyppighederne, som er angivet i tabel 2, kan muligvis indeholde bidrag fra den underliggende sygdom.

[†]Anæmi inkluderer anæmi og nedsat hæmoglobin.

[‡] Inkluderer forskellige blødningshændelser fra forskellige steder, som ikke er anført individuelt.

Blødningstermer, som forekom hos 5 eller flere patienter, som blev behandlet med belzutifan, var: hæmaturi, hæmoptyse, kontusion og epistaxis (enhver grad); og hæmaturi (grad 3-4).

[#]Inkluderer blødninger i CNS (et tilfælde med dødelig udgang blev observeret) (se pkt. 4.4).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Anæmi (se pkt. 4.4)

Anæmi forekom hos 83% af patienterne med avanceret RCC, der fik belzutifan, 32% havde grad 3 anæmi og 0,5% havde grad 4 anæmi. Den mediane tid til indtræden af anæmi var 29 dage (interval: 1 dag til 27 måneder). Ud af patienterne med anæmi fik 22% udelukkende transfusioner, 20% af patienterne fik udelukkende ESA og 14% fik både transfusion og ESA. Det mediane antal ESA-doser, som blev administreret til patienterne, var 6,5 (interval: 1-87). Patienterne fik ESA baseret på hæmoglobinniveau og lægens skøn (se pkt. 5.1).

Anæmi forekom hos 90,2% af patienterne med VHL-associerede tumorer, der fik belzutifan, 11,5% af patienterne havde grad 3 anæmi. Den mediane tid til indtræden af anæmi af alle grader var 30 dage (interval: 1 dag til 8 måneder). Ud af patienterne med anæmi fik 1,8% udelukkende transfusioner, 16,4% fik udelukkende ESA og 9,1% af patienterne fik både transfusion og ESA. Det mediane antal ESA-doser, som blev administreret til patienterne, var 5 (interval: 1- 35). Patienterne fik ESA baseret på hæmoglobinniveau og lægens skøn (se pkt. 5.1).

Forekomsten af grad 3 anæmi steg i takt med højere eksponering for belzutifan hos patienter med hæmoglobinniveauer ved *baseline* < 12 g/dl (se pkt. 4.4).

Hypoksi (se pkt. 4.4)

Hypoksi forekom hos 15% af patienterne med avanceret RCC, der fik belzutifan, og 10% af patienterne havde grad 3 hypoksi og 0,3% af patienterne havde grad 4 hypoksi. Ud af patienterne med hypoksi fik 70% iltbehandling. Den mediane tid til indtræden af hypoksi var 31 dage (interval: 1 dag til 21 måneder).

Hypoksi (grad 3) blev rapporteret hos 1,6% af patienterne med VHL-associerede tumorer, der fik belzutifan. Tiden til indtræden af hypoksi var 56 dage.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik behandling for overdosering af belzutifan. I tilfælde af mistanke om overdosering, skal behandlingen med belzutifan om nødvendig pauseres og understøttende behandling skal iværksættes. Den højeste dosis af belzutifan, der er undersøgt klinisk, var en samlet daglig dosis på 240 mg (120 mg to gange dagligt eller 240 mg en gang dagligt). Grad 3 hypoksi forekom ved 120 mg to gange dagligt, og grad 4 trombocytopeni forekom ved 240 mg en gang dagligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, andre neoplastiske stoffer. ATC-kode: L01XX74

Virkningsmekanisme

Belzutifan er en hæmmer af transkriptionsfaktoren hypoksi-inducerbar faktor 2 alfa (HIF-2 α). Ved normale iltniveauer er HIF-2 α rettet mod nedbrydning af VHL-protein. Nedsat funktion af VHL-proteinet medfører ophobning af HIF-2 α . Som følge deraf translokerer HIF-2 α ind i kernen og regulerer ekspressionsgener, der er forbundet med cellulær proliferation, angiogenese og tumurvækst. Belzutifan binder til HIF-2 α , og i tilfælde af hypoksi eller nedsat funktion af VHL-proteinet, blokerer belzutifan HIF-2 α -HIF-1 β -interaktionen, hvilket fører til nedsat transkription og ekspresion af targetgener for HIF-2 α .

Farmakodynamisk virkning

Cirkulerende plasmaniveauer af erythropoietin (EPO) blev monitoreret hos patienter som en farmakodynamisk markør for HIF-2 α -hæmning. Fald i EPO blev observeret som værende dosis/eksponeringsafhængig og viste en stagnerende effekt på reduktion ved eksponeringer opnået ved doser på over 120 mg en gang dagligt. Den maksimale EPO-suppression forekom efter 2 ugers på hinanden følgende dosering af belzutifan (et gennemsnitligt procentvist fald i forhold til *baseline* på ca. 60%). De gennemsnitlige EPO-niveauer vendte gradvist tilbage til værdierne ved *baseline* efter 12 ugers behandling.

Ved den anbefalede dosis (120 mg en gang dagligt) for belzutifan var der ingen klinisk relevante indvirkninger på QTc-intervallet.

Klinisk virkning

Klinisk studie med voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom (RCC)

Belzutifans virkning blev undersøgt i LITESPARK-005, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret klinisk fase 3-studie, der sammenlignede belzutifan med everolimus hos 746 patienter med ikke-resektabelt, lokalt avanceret eller metastatisk clearcelle RCC, som havde progredieret efter PD-1/L1-checkpoint-hæmmere og VEGF-receptor targeteret behandling enten i sekvens eller i kombination. Patienterne kunne have fået op til 3 forudgående behandlingsregimer og skulle have målbar sygdom i henhold til RECIST v1.1. Patienter med hypoksi, aktive metastaser i CNS og klinisk signifikant hjertesygdom blev ekskluderet fra studiet. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få 120 mg belzutifan eller 10 mg everolimus ved oral administration en gang dagligt. Randomiseringen blev stratificeret ud fra risikokategorier i henhold til IMDC (*International*

Metastatic RCC Database Consortium) (lav risiko *versus* intermediær risiko *versus* høj risiko) og antal forudgående VEGF-receptor targeterede behandlinger (1 *versus* 2- 3).

Patienterne fik foretaget en radiologisk vurdering ved uge 9 efter randomiseringsdatoen, herefter hver 8. uge til og med uge 49, og efterfølgende hver 12. uge.

Blandt de 746 patienter i LITESPARK-005 fik 369 patienter to eller flere behandlingslinjer, som inkluderede en PD-(L)1-hæmmer og mindst to VEGF-targeterede behandlinger.

Baseline-karakteristika for disse patienter var: medianalder på 63 år (interval: 33 til 82 år), 40% i alderen 65 år eller derover; 11% i alderen 75 år eller derover; 79% mænd; 78% kaukasiere; 12% asiater; 1% sorte eller afroamerikanere; 42% med ECOG-performance-status 0 og 56% med ECOG-performance-status 1. Forudgående behandlingslinjer: 17% af patienterne havde fået 2, 81% havde fået 3 og 2% havde fået 4 forudgående behandlingslinjer. Patientfordelingen ifølge IMDC-risikokategorier var 22% lav risiko, 66% intermediær risiko og 12% høj risiko.

De primære resultatomål var progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST v1.1, og samlet overlevelse (OS). De sekundære resultatomål inkluderede objektiv responsrate (ORR) og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST v1.1.

I den samlede population viste studiet statistisk signifikante forbedringer i PFS (HR: 0,75 [95% CI 0,63; 0,90], p-værdi 0,00077) og ORR (21,9% *versus* 3,5%, p-værdi < 0,00001) for de patienter, som blev randomiseret til belzutifan sammenlignet med everolimus ved en præspecificeret interimanalyse (median opfølgningstid på 13,5 måneder [interval: 0,2 til 31,8 måneder]).

I tabel 3 opsummeres de vigtigste effektresultater i subgruppen af patienter, der fik to eller flere behandlingslinjer, som inkluderede en PD-(L)1-hæmmer og mindst to VEGF-targeterede behandlinger i LITESPARK-005. Kaplan-Meier-kurver for PFS og OS er vist i figur 1 og 2.

Tabel 3: Effektresultater (BICR-vurdering) i LITESPARK-005 for patienter, der fik to eller flere behandlingslinjer, som inkluderede en PD-(L)1-hæmmer og mindst to VEGF-targeterede behandlinger

Endepunkt	Belzutifan n=187	Everolimus n=182
PFS*		
Antal hændelser, n (%)	127 (67,9%)	130 (71,4%)
Median [†] PFS i måneder (95% konfidensinterval, CI)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
Hazard ratio [‡] (HR) (95% CI)	0,73 (0,57; 0,94)	
OS[§]		
Antal hændelser, n (%)	128 (68,1%)	125 (68,7%)
Median [†] OS i måneder (95% CI)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
HR [‡] (95% CI)	0,94 (0,74; 1,21)	
ORR* % (95% CI)	24,1% (18,1; 30,8)	3,3% (1,2; 7,0)
Komplet respons, n (%)	5 (2,7%)	0 (0%)
Partielt respons, n (%)	40 (21,4%)	6 (3,3%)
Responsvarighed*		
Median i måneder (interval)	NR (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

* Baseret på den første præspecificerede interimanalyse (median opfølgningstid på 13,5 måneder)

[†] Fra produktgrænsemotoden (Kaplan-Meier) for censurerede data

[‡] Baseret på Cox-regressionsmodel

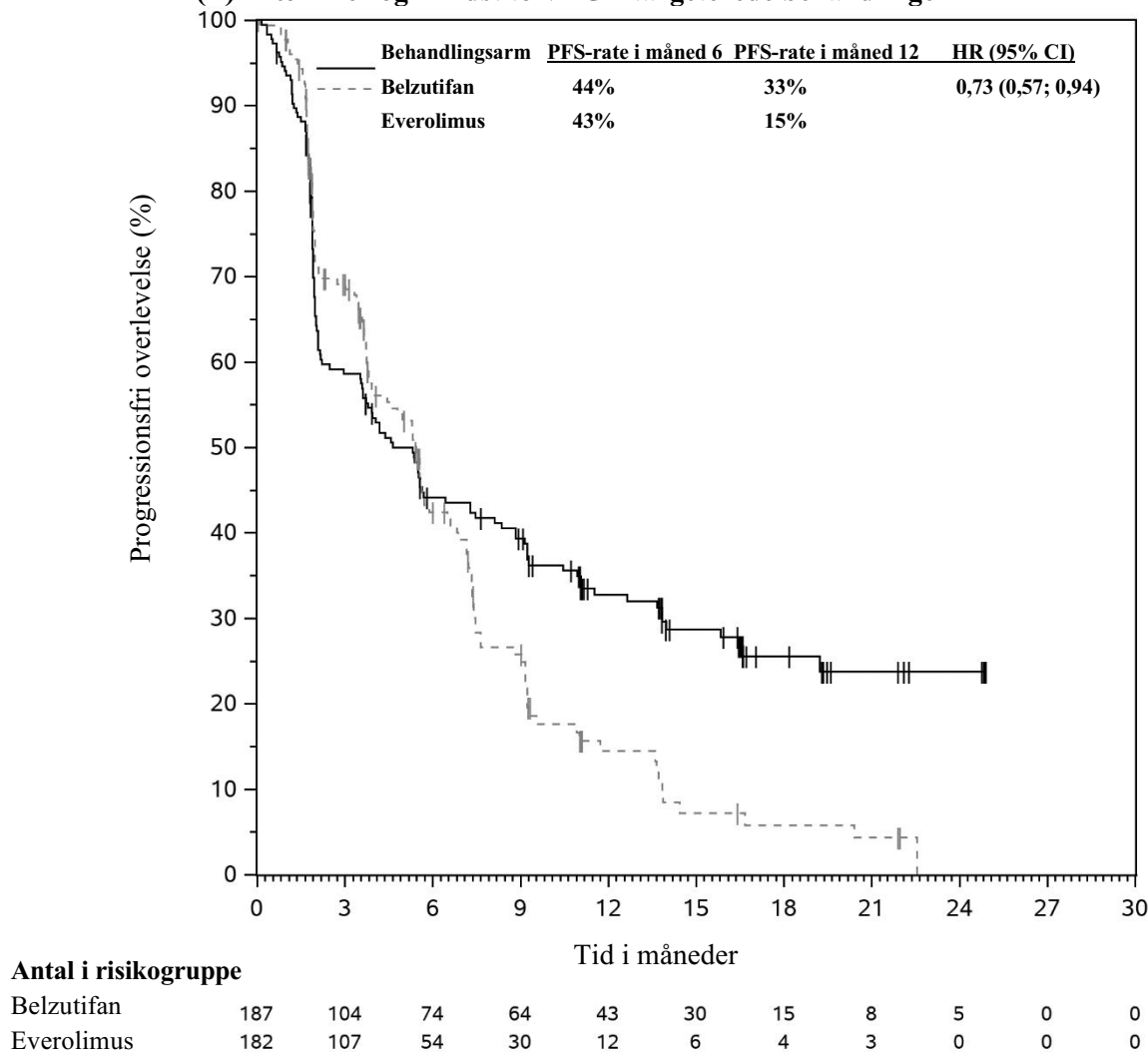
[§] Baseret på den endelige analyse (median opfølgningstid på 19,6 måneder)

+ Antyder vedvarende respons

NR = Ikke nået

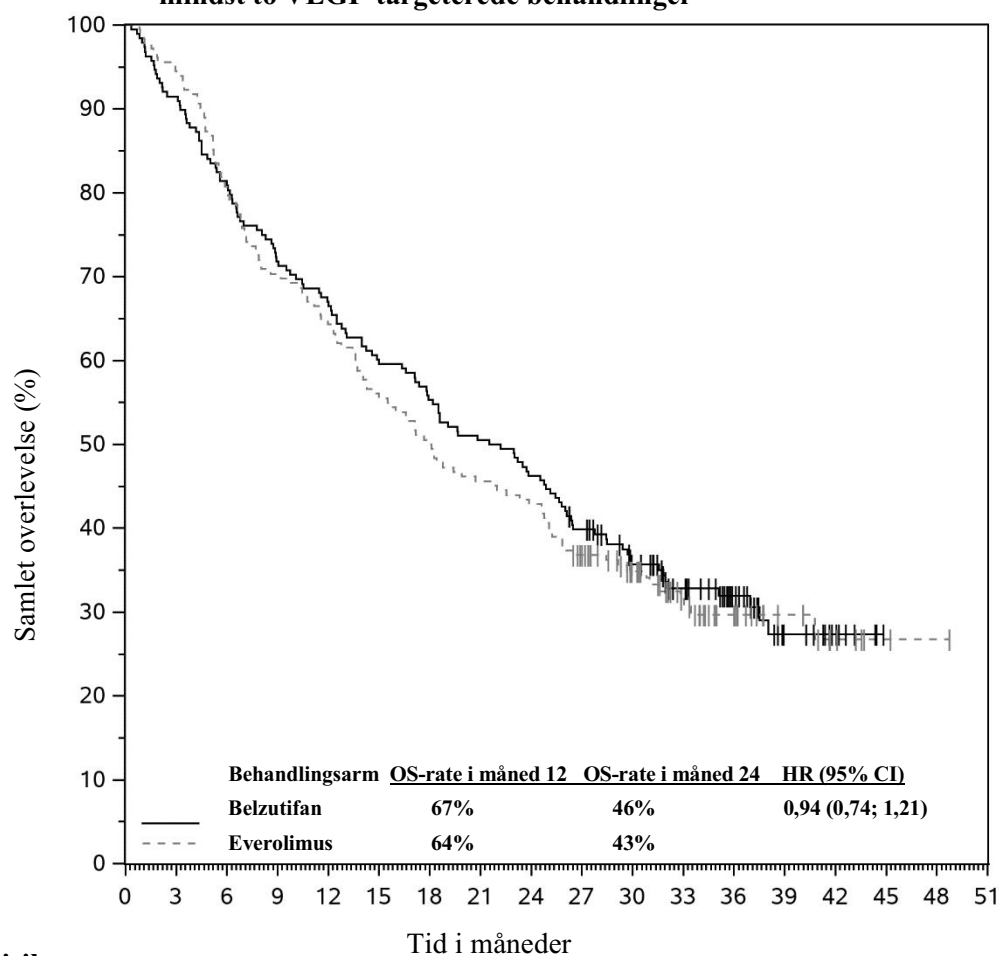
Den mediane tid til respons (TTR) var 3,7 måneder (interval: 1,7- 16,6) i armen med belzutifan og 3,0 måneder (interval: 1,8- 5,4) i armen med everolimus (median opfølgningstid på 13,5 måneder), i subgruppen med patienter, der fik to eller flere behandlingslinjer, som inkluderede en PD-(L)1-hæmmer og mindst to VEGF-targeterede behandlinger i LITESPARK-005.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i LITESPARK-005 for patienter, der fik to eller flere behandlingslinjer, som inkluderede en PD-(L)1-hæmmer og mindst to VEGF-targeterede behandlinger*



* Median opfølgningstid på 13,5 måneder

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i LITESPARK-005 for patienter, der fik to eller flere behandlingslinjer, som inkluderede en PD-(L)1-hæmmer og mindst to VEGF-targeterede behandlinger*



Antal i risikogruppe

Belzutifan	188	172	152	135	125	112	104	95	87	73	57	43	28	13	7	0	0	0
Everolimus	182	172	146	128	117	101	92	83	78	64	49	34	22	12	6	2	1	0

* Median opfølgningstid på 19,6 måneder

Klinisk studie med voksne patienter med tumorer associeret med von Hippel-Lindaus sygdom (VHL)

Belzutifans virkning blev undersøgt i LITESPARK-004, et åbent klinisk fase 2-studie med 61 patienter med VHL-sygdom, som havde mindst en målbar solid tumor (defineret i henhold til RECIST v1.1) lokaliseret i nyren og som ikke påkrævede øjeblikkelig operation. Patienter kunne også have andre VHL-associerede tumorer, såsom hæmangioblastomer i CNS, eller neuroendokrine tumorer i pancreas (pNET). Patienterne fik belzutifan ved en dosis på 120 mg en gang dagligt. Patienterne fik foretaget en radiologisk vurdering ca. 12 uger efter initiering af behandlingen og efterfølgende hver 12. uge. Behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienterne skulle have en ECOG-performance-status på 0 eller 1. Studiet ekskluderede patienter, som havde tegn på metastatisk sygdom, enten RCC eller andre VHL-associerede tumorer, et akut behov for kirurgisk indgreb til tumorbehandling, havde fået foretaget et større kirurgisk indgreb inden for 4 uger før inklusion i studiet, havde en større kardiovaskulær hændelse inden for 6 måneder før administration af studiemedicinen, eller havde fået forudgående systemisk behandling for VHL-associeret RCC.

Blandt de 61 patienter inkluderet i LITESPARK-004 var populationskarakteristika: medianalder på 41 år, 3,3% i alderen 65 år eller derover; 52,5% mænd; 90,2% kaukasiere; og 82,0% med ECOG-performance-status 0 og 16,4% med ECOG-performance-status 1. 77% af patienterne havde fået foretaget forudgående kirurgiske indgreb for RCC. Andre tumorer associeret med VHL-sygdom

hos patienterne inkluderede læsioner i pancreas (100,0%), hvoraf 36,1% var neuroendokrine tumorer i pancreas, hæmangioblastomer i CNS (82,0%) og angiomer i retina (19,7%).

Det primære effektendepunkt for behandlingen af VHL-associeret RCC var ORR målt ved radiologisk vurdering i henhold til RECIST v1.1 vurderet af en central uafhængig review-komité (*independent review committee* (IRC)). Yderligere effektendepunkter inkluderede responsvarighed og TTR. ORR og responsvarighed i andre VHL-associerede tumorer blev vurderet som sekundære effektendepunkter.

I tabel 4 opsummeres effektresultater for VHL-associerede RCC-tumorer i LITESPARK-004, baseret på en interimanalyse med en median opfølgningstid på 49,7 måneder.

Tabel 4: Effektresultater i VHL-associerede RCC-tumorer i LITESPARK-004

Endepunkt	Belzutifan n=61
ORR* % (95% CI)	67,2% (54,0; 78,7)
Komplet respons	11,5%
Partielt respons	55,7%
Responsvarighed[†]	
Median i måneder (interval)	NR (8,6+; 44,4+)
% med varighed $\geq$ 12 måneder	100,0%
Tid til respons	
Median i måneder (interval)	11,1 (2,7; 41,2)

Effektdata med en median opfølgningstid på 49,7 måneder (skæringsdato 3. april 2023)

* Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

[†] Baseret på Kaplan-Meier-estimer

+ Antyder vedvarende respons

NR = Ikke nået

Effektendepunkter for behandlingen af andre VHL-associerede tumorer inkluderede ORR og responsvarighed vurderet af IRC i henhold til RECIST v1.1. Disse resultater er vist i tabel 5.

Tabel 5: Effektresultater for belzutifan for andre VHL-associerede tumorer

	Belzutifan n=61	
Endepunkt	Patienter med evaluerbare hæmangioblastomer i CNS n=50	Patienter med evaluerbare neuroendokrine tumorer i pancreas n=22
ORR* % (95% CI)	48% (33,7; 62,6)	90,9% (70,8; 98,9)
Komplet respons	8,0%	50,0%
Partielt respons	40,0%	40,9%
Responsvarighed[†]		
Median i måneder (interval)	NR (0,0+; 47,5+)	NR (11,0+; 48,3+)
% med varighed $\geq$ 12 måneder	95,5%	100,0%

Effektdata med en median opfølgningstid på 49,7 måneder (skæringsdato 3. april 2023)

* Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

[†] Baseret på Kaplan-Meier-estimer

+ Antyder vedvarende respons

NR = Ikke nået

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med belzutifan i alle undergrupper af den pædiatriske population ved renale neoplasmer og VHL-sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Belzutifans farmakokinetik er sammenlignelig hos raske forsøgspersoner og patienter med solide tumorer, herunder avanceret RCC. Baseret på farmakokinetisk populationsanalyse er den simulerede geometriske gennemsnitlige (CV%) $C_{\max}$ ved *steady state* 1,5 µg/ml (46%), og $AUC_{0-24\text{ timer}}$ er 20,8 µg•t/ml (64%) hos patienter, som blev behandlet med 120 mg belzutifan. *Steady state* blev opnået efter ca. 3 dage.

Absorption

Efter oral administration af en enkeltdosis på 120 mg belzutifan forekom *peak*-plasmakoncentrationer (median $T_{\max}$) af belzutifan 1 til 2 timer efter dosis.

Indvirkning af mad

Et måltid med højt fedt- og kalorieindhold forsinkede *peak*-koncentrationen af belzutifan med ca. 2 timer, men havde ingen indvirkning på eksponeringen (AUC). Der var et beskedent fald i $C_{\max}$ på 24% efter indtagelse af måltid med højt fedt- og kalorieindhold, men dette var ikke klinisk betydningsfuldt. Derfor kan belzutifan tages uden hensyntagen til mad.

Fordeling

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse var det gennemsnitlige (CV%) fordelingsvolumen 120 l (28,5%). Belzutifans plasmaproteinbinding er 45%. Blod-til-plasma-koncentrationsforholdet for belzutifan er 0,88.

Biotransformation

Belzutifan metaboliseres primært via UGT2B17 og CYP2C19 og i mindre grad via CYP3A4. Både UGT2B17 og CYP2C19 udviser genetisk polymorfi (se ”Særlige populationer - *Langsomme metabolisatorer via både UGT2B17 og CYP2C19*”).

In vitro-vurdering af lægemiddelinteraktioner

Belzutifan er et substrat af UGT2B17, CYP2C19 og CYP3A4. Aktiv transport er ikke en vigtig faktor for belzutifans disposition. Belzutifan er ikke en hæmmer af CYP-enzymen, UGT-enzymen eller transportører bortset fra MATE-2K og potentielt MATE1. Belzutifan inducerer ikke CYP1A2, men belzutifan inducerer dog CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4 på en koncentrationsafhængig måde (se pkt. 4.5).

Elimination

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse er den gennemsnitlige (CV%) *clearance* 5,89 l/t (60,6%), og den gennemsnitlige halveringstid er ca. 14 timer.

Efter oral administration af radioaktivt mærket belzutifan til raske forsøgspersoner blev ca. 49,6% af dosis udskilt via urinen og 51,7% via fæces (primært som inaktive metabolitter). Ca. 6% af dosis blev genfundet som moderstof i urinen.

Linearitet

Plasma $C_{\max}$ og AUC steg proportionalt i et dosisinterval på 40 mg til 120 mg.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af belzutifan hos raske forsøgspersoner og patienter med kræft, blev der ikke observeret klinisk signifikante forskelle i den gennemsnitlige eksponering for belzutifan mellem forsøgspersoner med normal nyrefunktion og forsøgspersoner med let eller moderat nedsat nyrefunktion (bestemt ved estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR)). I et dedikeret farmakokinetisk studie henholdsvis faldt eksponeringen for belzutifan ($AUC_{0-\infty}$) med 6% og steg med 14% hos patienter med terminal nyresygdom før og efter hæmodialyse (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af belzutifan hos raske forsøgspersoner og patienter med kræft, blev der ikke observeret klinisk signifikante forskelle i den gennemsnitlige eksponering for belzutifan mellem forsøgspersoner med normal leverfunktion (total-bilirubin og ASAT $\leq$ ULN), og forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion (total-bilirubin $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN eller total-bilirubin > 1 til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT-værdi). I et dedikeret farmakokinetisk studie steg eksponeringen for belzutifan ($AUC_{0-\infty}$) med 52% hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B). Patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.2).

Langsomme metabolisatorer via både UGT2B17 og CYP2C19

Eksponeringen for belzutifan er højere hos patienter, som er langsomme metabolisatorer via både UGT2B17 og CYP2C19, hvilket kan øge forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger med belzutifan, og de skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4 og 4.8).

Belzutifan metaboliseres primært via UGT2B17 og CYP2C19. Aktiviteten af disse enzymer varierer mellem personer, som bærer forskellige genetiske varianter, hvilket kan påvirke koncentrationen af belzutifan. Langsomme metabolisatorer er personer, som anses for at mangle enzymaktivitet. Hos patienter, som er langsomme metabolisatorer via både UGT2B17 og CYP2C19, kan CYP3A4 være en vigtig eliminationsvej. Ca. 15% af kauasiere, 11% af latinamerikanere, 6% af afroamerikanere, 38% af sydasiater og 70% af østasiater er langsomme metabolisatorer via UGT2B17. Ca. 2% af kauasiere, 1% af latinamerikanere, 5% af afroamerikanere, 8% af sydasiater og 13% af østasiater er langsomme metabolisatorer via CYP2C19. Ca. 0,3% af kauasiere, 0,1% af latinamerikanere, 0,3% af afroamerikanere, 3% af sydasiater og 9% af østasiater er langsomme metabolisatorer via både UGT2B17 og CYP2C19. I den japanske population er den forventede hyppighed af langsomme metabolisatorer via UGT2B17, CYP2C19 og både UGT2B17 og CYP2C19 henholdsvis ca. 77%, 19% og 15%. I den amerikanske population er den forventede hyppighed af langsomme metabolisatorer via UGT2B17, CYP2C19 og både UGT2B17 og CYP2C19 henholdsvis ca. 16%, 3% og 0,5% baseret på den rapporterede andel af den amerikanske population som udgøres af større racemæssige/etniske grupper.

Indvirkningen af langsom metabolisering via CYP2C19 og UGT2B17 på eksponering for belzutifan blev vurderet i en farmakokinetisk populationsanalyse. Baseret på den farmakokinetiske populationsmodel forventes patienter, som er langsomme metabolisatorer via CYP2C19, UGT2B17 eller både UGT2B17 og CYP2C19 at have henholdsvis 1,3; 2,7 eller 3,3 gange højere eksponering ($AUC_{0-24\text{timer}}$ ved *steady state*) sammenlignet med en typisk referencepatient (ekstensiv metabolisator via UGT2B17, ekstensiv/intermediær metabolisator via CYP2C19) for den anbefalede dosis. På basis af eksponering-respons-analyser for virkning og sikkerhed samt risk/benefit-profilen anbefales dosisjustering ikke.

Indvirkning af alder, køn, etnicitet, race og kropsvægt

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse har alder (interval: 19 til 90 år), køn, etnicitet, race, og kropsvægt (interval: 42,1 til 166 kg) ikke en klinisk betydningsfuld indvirkning på belzutifans farmakokinetik. Potentielle forskelle på tværs af racer er mulige som følge af forskellige hyppigheder for de metaboliserende enzymer (se ”Særlige populationer - *Langsomme metabolisatorer via både UGT2B17 og CYP2C19*”).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet efter gentagne doser

Studier af oral toksicitet efter gentagne doser hos rotter og hunde i op til 3 måneders varighed afslørede anæmi ved alle doser, herunder ved eksponeringsniveauer, der er lavere end eksponeringsniveauer hos mennesker. Selvom anæmien var reversibel, er det relevant for mennesker.

Karcinogenese

Et 26-ugers transgent rasH2-studie af karcinogenicitet med mus er blev udført med belzutifan ved doser op til 600 mg/kg/dag, hvilket svarer til eksponeringer på op til 28 gange eksponeringsniveauet hos mennesker ved den godkendte dosis. Ingen belzutifan-relaterede neoplastiske fund blev observeret ved ethvert dosisniveau, og ingen karcinogen risiko blev identificeret i studiet.

Mutagenese

Belzutifan var ikke genotoksisk i *in vitro* bakterielle mutagenese- og mikronukleus-analyser, og i *in vivo* mikronukleus-analyse med rotter ved 1,7 gange eksponering hos mennesker.

Reproduktionstoksikologi

Der er ikke udført fertilitetsstudier med belzutifan. I studiet af toksicitet efter gentagne doser hos rotter af 3 måneders varighed, blev der observeret irreversibel testikulær atrofi/degeneration og oligospermi ved eksponeringer, der var lavere end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis på 120 mg dagligt. Der blev ikke observeret testikulær toksicitet hos hunde op til en eksponering svarende til eksponeringen hos mennesker. Der var ingen fund i hunners forplantningsorganer i hverken toksicitetsstudier med rotter eller hunde af 3 måneders varighed, men HIF-2 α har en funktionel rolle i livmoderen under implantation af fosteret og etablering af drægtighed hos mus. HIF-2 α -hæmning ved eksponering for belzutifan kan potentielt påvirke implantationen af fosteret, hvilket fører til nedsat fertilitet hos hunner.

I et studie med embryo-føtal udvikling hos rotter forårsagede administration af belzutifan under organogenese, embryo/fosterdødelighed på op til 100%, nedsat fostervægt, og skeletale abnormiteter hos fosteret ved eksponeringer svarende til eller under eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis på 120 mg dagligt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Hypromelloseacetatsuccinat
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Mannitol (E421)
Croscarmellosenatrium (E468)
Silica, kolloid vandfri (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Talcum (E553b)
Indigocarmin-aluminium-lak (E132)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminiumblistre.

Pakning indeholdende 30 filmovertrukne tabletter.
Multipakning indeholdende 90 (3 pakninger a 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1893/001
EU/1/24/1893/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE
 FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
 GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Forud for lancering af WELIREG i hvert enkelt medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og udformningen af vejledningen til sundhedspersoner, herunder en kommunikationsplan, distributionsmåde og andre aspekter af materialet med råd om sikkerhed, med den relevante nationale myndighed. Patientkortet er inkluderet i pakningen.

Materialet med råd om sikkerhed har til formål at informere om passende svangerskabsforebyggende foranstaltninger til at forebygge graviditet hos kvindelige patienter i behandling med belzutifan.

I alle medlemslande, hvor WELIREG markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle sundhedspersoner og kvindelige patienter i den fertile alder, der forventes at henholdsvis ordinere og anvende WELIREG, er forsynet med/får udleveret følgende uddannelsespakke:

- Vejledning til sundhedspersoner
- Patientkort

Uddannelsesmateriale til sundhedspersoner:

- Produktresumé
- Vejledning til sundhedspersoner

Vejledning til sundhedspersoner:

- Belzutifan kan forårsage embryoføtale skader, herunder fostertab, når det administreres til en gravid kvinde.
- Belzutifan er kontraindiceret hos gravide kvinder i behandling for tumorer associeret med von Hippel-Lindaus sygdom (VHL).
- Belzutifan bør ikke anvendes under graviditeten hos kvinder i behandling for renalcellekarcinom, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med belzutifan.
- Oplysninger om, hvordan den potentielle risiko for eksponering under graviditeten reduceres for kvinder i den fertile alder, er baseret på følgende:
 - o En graviditetstest skal udføres før påbegyndelse af behandlingen med belzutifan.
 - o Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med belzutifan og i op til mindst 1 uge efter den sidste dosis.
 - o Forklar til patienten, at belzutifan kan nedsætte virkningen af hormonelle kontrceptiva. Derfor skal patienten anvende en anden ikke-hormonel præventionsmetode eller lade deres mandlige partner bruge et kondom.
 - o Kvindelige patienter i den fertile alder skal informeres om den potentielle risiko for embryoføtale skader og passende præventionsmetoder før påbegyndelse af behandlingen med belzutifan.
- Nødvendigheden af at seponere behandlingen med belzutifan, hvis patienten planlægger at blive gravid eller opdager, at hun er gravid.
- Et patientkort er inkluderet i pakningen. Før påbegyndelse af behandlingen skal sundhedspersonerne informere alle kvindelige patienter i den fertile alder om formålet med patientkortet.

Patientkort:

- Gravide kvinder må ikke tage belzutifan, da brug af belzutifan kan forårsage fosterskader, herunder fostertab, når det tages under graviditeten.
- Sprog, der beskriver, hvordan den potentielle eksponeringsrisiko under graviditeten kan reduceres, er baseret på følgende:
 - o En graviditetstest skal udføres før påbegyndelse af behandlingen med belzutifan.
 - o Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med belzutifan og i op til mindst 1 uge efter den sidste dosis.
 - o Belzutifan kan nedsætte virkningen af hormonelle kontrceptiva. Derfor skal patienten anvende en anden ikke-hormonel præventionsmetode eller lade sin mandlige partner bruge et kondom.
 - o Fortæl det straks til den behandlende læge, hvis du er blevet gravid under behandlingen med belzutifan.
- Kontaktoplysninger for lægen, der har ordineret belzutifan.
- Kvinder i den fertile alder skal informeres om at tale med sundhedspersoner om prævention, mens de tager belzutifan.

- Patienten skal informeres om at se i indlægssedlen for yderligere oplysninger om belzutifans sikkerhed.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte virkningen og sikkerheden af belzutifan som monoterapi til behandling af voksne patienter med von Hippel-Lindaus sygdom, som behøver behandling for associeret, lokaliseret renalcellekarcinom (RCC), hæmangioblastomer i centralnervesystemet (CNS), eller neuroendokrine tumorer i pancreas (pNET), og for hvem lokaliserede procedurer er uegnede, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater for det igangværende studie MK-6482-004, et åbent fase II-enkeltarmsstudie for med henblik på yderligere at undersøge belzutifans langtidsvirkning og -sikkerhed til behandling af renalcellekarcinom associeret med von Hippel-Lindaus sygdom.	1. kvartal 2027
For at bekræfte virkningen og sikkerheden af belzutifan som monoterapi til behandling af voksne patienter med von Hippel-Lindaus sygdom, som behøver behandling for associeret, lokaliseret RCC, hæmangioblastomer i CNS, eller pNET, og for hvem lokaliserede procedurer er uegnede, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende virknings- og sikkerhedsdata fra mindst 64 patienter med mindst 24 måneders opfølgning fra kohorte B1 for det igangværende studie MK-6482-015, et ikke kontrolleret fase II-studie, der vurderer belzutifans virkning og sikkerhed hos patienter med tumorer associeret med von Hippel-Lindaus sygdom, som har mindst 1 målbar RCC-, pNET-, eller fækromocytom/paragangliom (PPGL)-tumor.	1. kvartal 2027

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

WELIREG 40 mg filmovertrukne tabletter
belzutifan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 40 mg belzutifan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1893/001 30 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION IN BRAILLE**

WELIREG 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON AF MULTIPAKNING – INKLUSIVE BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

WELIREG 40 mg filmovertrukne tabletter
belzutifan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 40 mg belzutifan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

Multipakning: 90 (3 pakninger a 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1893/002 Multipakning: 90 (3 pakninger a 30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

WELIREG 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDRE KARTON AF MULTIPAKNING – UDEN BLUE BOX****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

WELIREG 40 mg filmovertrukne tabletter
belzutifan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 40 mg belzutifan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
Del af multipakning, som ikke må sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1893/002 Multipakning: 90 (3 pakninger a 30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

WELIREG 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

WELIREG 40 mg tabletter
belzutifan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

PATIENTKORT

Welireg ▼ (belzutifan)

- Du må ikke tage Welireg til behandling af von Hippel-Lindaus sygdom, hvis du er gravid.
- Hvis du er gravid og behøver behandling for renalcellekarcinom (RCC), skal du tale med lægen om brugen af Welireg.
- Welireg kan skade dit ufødte barn og kan medføre, at du aborterer. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Lægen vil udføre en graviditetstest, før du starter med at tage Welireg.
- Du må ikke blive gravid, mens du tager Welireg.

Prævention (kontraception)

- Hvis du er en kvinde i den fertile alder:
 - Præventionsmetoder, der indeholder hormoner – såsom P-piller, injektioner eller depotplastre – vil muligvis ikke være sikre, mens du tager Welireg.
 - Mens du tager Welireg og i mindst 1 uge efter din sidste dosis, skal du:
 - Anvende sikker ikke-hormonel prævention (kontraception) eller
 - Lade din mandlige partner bruge et kondom.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet om, hvilke præventionsmetoder, der kan være de rigtige for dig, mens du tager Welireg.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du er blevet gravid eller har mistanke om, at du er blevet gravid under behandlingen.

Hvis du ønsker yderligere oplysninger, henvises til indlægssedlen for Welireg med information til patienten.

Vigtige kontaktoplysninger

Lægens navn _____
Telefonnummer i åbningstiden _____
Telefonnummer uden for åbningstiden _____
Mit navn _____

[MSD logo]

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Welireg 40 mg filmovertrukne tabletter belzutifan

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Denne pakning indeholder også et patientkort beregnet til kvinder, som kan blive gravide. Læs patientkortet, da det indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på før og under behandlingen med Welireg.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Welireg
3. Sådan skal du tage Welireg
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Welireg er et lægemiddel mod kræft, der indeholder det aktive stof belzutifan.

Welireg anvendes til at behandle voksne med:

- renalcellekarcinom (RCC) med en clearcelle-komponent, en bestemt type nyrekræft. Det anvendes når kræften er avanceret (har spredt sig) efter behandling, som er rettet mod immunsystemet (PD-1- eller PD-L1-hæmmer) og kræftblodkar (VEGF-targeteret behandling).
- von Hippel-Lindaus sygdom (VHL) (en genetisk sygdom, der får tumorer og cyster til at vokse i visse dele af kroppen), som behøver behandling for renalcellekarcinom (RCC), tumorer i hjernen og rygmarven kaldet hængangioblastomer i centralnervesystemet, eller en type kræft i bugspytkirtlen kaldet neuroendokrin tumor i pancreas (pNET), og for hvem operation eller andre lokale procedurer er uegnet.

Det aktive stof i Welireg, belzutifan, blokerer et protein kaldet hypoksi-inducerbar faktor 2 alfa (HIF-2 α). Dette protein hjælper med at kontrollere, hvordan celler og blodkar vokser, hvilket kan spille en rolle i udviklingen og spredningen af tumorer i kroppen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Welireg

Tag ikke Welireg

- hvis du er allergisk over for belzutifan eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- hvis du er gravid og har behov for at blive behandlet for von Hippel-Lindaus sygdom (se punktet ”Graviditet”).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Welireg:

- hvis du har åndedrætsproblemer
- hvis du har et lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- hvis du har von Hippel-Lindaus sygdom og tumorer i hjernen og rygmarven.

Lavt antal røde blodlegemer (anæmi)

Behandling med Welireg kan forårsage anæmi (et lavt antal røde blodlegemer). Fortæl det til lægen, hvis du udvikler et eller flere af følgende symptomer:

- kortåndethed
- træthed
- svimmelhed
- bleg hud.

Lægen vil monitorere dig for anæmi, før du påbegynder behandlingen med Welireg og under behandlingen. Hvis du udvikler alvorlig anæmi, kan lægen påbegynde behandling med lægemidler, der vides at stimulere produktionen af røde blodlegemer (erytropoiese-stimulerende midler) og/eller blodtransfusion og stoppe behandlingen med Welireg, indtil anæmien bedres, eller stoppe behandlingen med Welireg permanent.

Lavt iltniveau i blodet (hypoksi)

Behandling med Welireg kan forårsage hypoksi. Fortæl det straks til lægen, hvis du udvikler et eller flere af følgende symptomer:

- kortåndethed
- øget hjerterefrekvens
- hurtig vejrtrækning
- blålig misfarvning af huden omkring munden
- manglende evne til at tale i hele sætninger uden at snappe efter vejret
- usædvanlig træthed
- forvirring.

Lægen vil monitorere dig for hypoksi, før du påbegynder behandlingen med Welireg og under behandlingen. Hvis du udvikler alvorlig hypoksi, kan lægen påbegynde iltbehandling eller stoppe behandlingen med Welireg. Behandlingen med Welireg vil blive genoptaget ved en lavere dosis. Hvis hypoksien vender tilbage, vil lægen seponere behandlingen med Welireg.

Lægen kan i nogle tilfælde seponere behandlingen med Welireg permanent, hvis du udvikler meget alvorlig hypoksi.

Blødning i hjernen og rygmarven (blødninger i centralnervesystemet)

Behandling med Welireg for von Hippel-Lindaus sygdom kan medføre blødning i hjernen og rygmarven, hvis du har tumorer i hjernen og/eller rygmarven. Fortæl det straks til lægen, hvis du udvikler en eller flere af følgende symptomer:

- kraftig hovedpine
- synsproblemer
- svær søvnighed
- alvorlig svaghed i den ene side af kroppen
- ukoordinerede muskelbevægelser
- voldsomme nakke- eller rygsmerter
- nedsat evne til at føle smerter, temperatur og berøring.

Børn og unge

Welireg anbefales ikke til børn og unge under 18 år. Det er ukendt, om Welireg er sikkert og virker hos disse patienter.

Brug af andre lægemidler sammen med Welireg

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette skyldes, at Welireg kan påvirke, hvordan andre lægemidler virker. Nogle typer lægemidler kan også påvirke, hvordan Welireg virker. Welireg kan påvirke, hvordan hormonbaseret prævention virker. Mens du tager Welireg og i mindst 1 uge efter din sidste dosis, skal du:

- anvende sikker ikke-hormonel prævention (kontraception) eller
- lade din mandlige partner bruge et kondom.

Graviditet

Du må ikke tage Welireg til behandling af von Hippel-Lindaus sygdom, hvis du er gravid.

Hvis du er gravid og behøver behandling for RCC, skal du tale med lægen om brugen af Welireg.

Welireg kan skade dit ufødte barn og kan medføre, at du aborterer. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Lægen vil udføre en graviditetstest, før du starter med at tage Welireg.

Du må ikke blive gravid, mens du tager Welireg.

Hvis du er en kvinde i den fertile alder:

- Præventionsmetoder, der indeholder hormoner – såsom P-piller, injektioner eller depotplastre – vil muligvis ikke være sikre, mens du tager Welireg.
- Mens du tager Welireg og i mindst 1 uge efter din sidste dosis, skal du
 - anvende sikker ikke-hormonel prævention (kontraception) eller
 - lade din mandlige partner bruge et kondom.

Tal med lægen eller apotekspersonalet om, hvilke præventionsmetoder, der kan være de rigtige for dig, mens du tager Welireg.

Frugtbarhed

Welireg kan påvirke fertiliteten hos mænd og kvinder, hvilket kan påvirke din evne til at få børn. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du bekymrer dig om dette.

Amning

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du ammer eller planlægger at amme.

Det er ukendt, om Welireg udskilles i modermælken. Det kan skade dit barn, hvis du tager dette lægemiddel, mens du ammer. Du og din læge skal sammen beslutte, om du skal tage Welireg eller om du vil amme, men du må ikke gøre begge dele samtidigt. Hvis du vil starte med at amme, skal du vente mindst 1 uge efter den sidste dosis Welireg.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svimmel eller træt, mens du tager Welireg. Hvis dette er tilfældet, må du ikke køre bil eller betjene maskiner, førend du ikke længere føler dig svimmel eller træt.

Welireg indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukken tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Welireg

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget skal du tage

- Den anbefalede dosis er 120 mg en gang dagligt. Tag tre 40 mg tabletter en gang dagligt på omtrent samme tidspunkt hver dag.
- Lægen kan sænke din dosis eller stoppe behandlingen, enten kortvarigt eller permanent, hvis du oplever visse bivirkninger, mens du tager Welireg (se punkt 4).

Sådan skal du tage lægemidlet

Slug tabletterne hele – de må ikke deles. Det er ukendt, om lægemidlet virker, hvis tabletterne ikke er hele.

Du kan tage Welireg med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget Welireg

Hvis du har taget for mange tabletter, skal du kontakte lægen eller hospitalet og spørge om råd.

Hvis du har glemt at tage Welireg

Hvis du glemmer at tage en dosis Welireg, skal du tage den hurtigst muligt samme dag. Tag din dosis Welireg som normalt næste dag.

Hvis du kaster op efter, at du har taget Welireg, må du ikke tage en ny dosis. Tag din dosis Welireg som normalt næste dag.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Welireg kan medføre følgende bivirkninger, som kan være alvorlige (se punkt 2):

- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi) (meget almindelig, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- lavt iltniveau i blodet (hypoksi) (meget almindelig, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- åndenød (dyspnø) (meget almindelig, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).

Fortæl det til lægen, hvis du får et eller flere af følgende symptomer:

- træthedsfølelse
- bleg hud
- kortåndethed
- vejrtrækningsproblemer
- brystsmerte
- en hurtig hjerterytme
- eller svimmelhed.

Du kan have behov for en blodtransfusion, hvis dit antal røde blodlegemer er for lavt. Du kan have behov for supplerende ilt, hvis dit iltniveau i blodet er for lavt.

Lægen vil tage blodprøver for at tjekke antallet af røde blodlegemer og måle iltniveauet i blodet før og under behandlingen med Welireg.

Andre bivirkninger, som kan forekomme:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- træthedsfølelse
- svimmelhed
- kvalme
- blødning (inklusive blødning i hjernen og rygmærven, hvis du har hæmangioblastomer i centralnervesystemet associeret med von Hippel-Lindaus sygdom).

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- vægtstigning.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du bemærker en eller flere af ovenstående bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på, at den har været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**Welireg indeholder:**

- Aktivt stof: belzutifan. Hver filmovertrukken tablet indeholder 40 mg belzutifan.
- Øvrige indholdsstoffer: Croscarmellosenatrium (E468) (se "Welireg indeholder natrium" i punkt 2), hypromelloseacetatsuccinat, magnesiumstearat (E470b), mannitol (E421), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), og silica, kolloid vandfri (E551). Filmovertrækket indeholder indigocarmin-aluminium-lak (E132), macrogol (E1521), polyvinylalkohol (E1203), talcum (E553b), titandioxid (E171).

Udseende og pakningsstørrelser

Welireg er en blå, oval filmovertrukken tablet, præget med "177" på den ene side og uden prægning på den anden side. Welireg fås i aluminium/aluminiumblistre. Hver pakning indeholder 30 filmovertrukne tabletter. Hver multipakning indeholder 90 (tre pakninger a 30) filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: + 370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSKEDLSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Betinget markedsføringstilladelse**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.