

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

WELIREG 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 40 mg Belzutifan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Blaue, ovale Tablette, ungefähr 13 x 8 mm, auf einer Seite mit der Prägung „177“ versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nierenzellkarzinom (*Renal Cell Carcinoma, RCC*)

WELIREG ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist.

Von Hippel-Lindau-Syndrom(VHL)-assoziierte Tumoren

WELIREG ist als Monotherapie zur Behandlung des von Hippel-Lindau-Syndroms bei Erwachsenen angezeigt, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome (RCC), Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Pankreastumoren (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie muss von in der Krebsbehandlung erfahrenen Fachärzten eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von WELIREG beträgt 120 mg Belzutifan (drei 40-mg-Tabletten), die einmal täglich, jeden Tag zur gleichen Zeit, eingenommen werden.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine unzumutbare Toxizität auftritt.

Versäumte Dosis

Wurde die Einnahme einer Dosis WELIREG versäumt, kann diese am gleichen Tag so bald wie möglich nachgeholt werden. Am nächsten Tag sollte die reguläre Tagesdosis wieder aufgenommen

werden. Es sollten keine zusätzlichen Tabletten eingenommen werden, um die vergessene Dosis nachzuholen.

Falls nach der Einnahme von WELIREG erbrochen wird, sollte keine erneute Einnahme erfolgen, sondern die nächste Dosis am nächsten Tag eingenommen werden.

Dosisanpassung

Die Anpassung der Dosis von WELIREG bei Nebenwirkungen ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Empfehlungen zur Dosisanpassung

Nebenwirkungen	Schweregrad*	Dosisanpassung
Anämie (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 3 (Hämoglobin < 8 g/dl; < 4,9 mmol/l; < 80 g/l; Transfusion erforderlich)	• Behandlung bis Besserung auf $\leq$ Grad 2 unterbrechen. • Dann Behandlung mit gleicher oder reduzierter Dosis (Reduzierung um 40 mg) fortsetzen; je nach Schwere und Andauern der Anämie ein Absetzen der Behandlung in Betracht ziehen.
	Grad 4 (lebensbedrohliche Folgen oder dringendes Eingreifen erforderlich)	• Behandlung bis Besserung auf $\leq$ Grad 2 unterbrechen. • Dann Behandlung mit reduzierter Dosis (Reduzierung um 40 mg) fortsetzen oder bei erneutem Auftreten von Grad 4 dauerhaft absetzen.
Hypoxie (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 3 Asymptomatisch (verminderte Sauerstoffsättigung im Ruhezustand [z. B. Pulsoximeter < 88 % oder $\text{Pa O}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$])	• Es besteht die Option die Behandlung fortzusetzen oder bis Besserung auf $\leq$ Grad 2 zu unterbrechen. • Je nach Schwere und Andauern der Hypoxie die Behandlung mit einer reduzierten Dosis (Reduzierung um 40 mg) fortsetzen oder absetzen.
	Grad 3 Symptomatisch (verminderte Sauerstoffsättigung im Ruhezustand [z. B. Pulsoximeter < 88 % oder $\text{Pa O}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$])	• Behandlung bis Besserung auf $\leq$ Grad 2 unterbrechen. • Je nach Schwere und Andauern der Hypoxie die Behandlung mit einer reduzierten Dosis (Reduzierung um 40 mg) fortsetzen oder absetzen.
	Grad 4 (lebensbedrohliche Beeinträchtigung der Atemwege; dringliche Intervention [z. B. Tracheotomie oder Intubation] erforderlich)	• Behandlung dauerhaft absetzen.
Andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 3	• Behandlung bis Besserung auf $\leq$ Grad 2 unterbrechen.

		• Je nach Schwere und Andauern der Nebenwirkungen kann ein Fortsetzen der Behandlung mit einer reduzierten Dosis (Reduzierung um 40 mg) in Betracht gezogen werden. • Behandlung bei erneutem Auftreten von Grad 3 dauerhaft absetzen.
	Grad 4	• Behandlung dauerhaft absetzen.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Nierenerkrankung, ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter (Gesamtbilirubin $\leq$ oberer Normwert [*Upper Limit of Normal*, ULN] und Aspartataminotransferase [AST] $>$ ULN oder Gesamtbilirubin $>$ 1 bis 1,5 x ULN und beliebiger AST) oder mittelschwerer (Gesamtbilirubin im Bereich von $>$ 1,5 x ULN und $\leq$ 3 x ULN und beliebiger AST oder Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Belzutifan wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

WELIREG ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten sollen nicht geteilt, zerkleinert oder gekaut werden, da nicht bekannt ist, ob dies die Resorption von Belzutifan beeinflusst.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft bei Patientinnen mit VHL-Syndrom-assoziierten Tumoren (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anämie

Bei Patienten, die in klinischen Studien Belzutifan erhielten, wurde über Anämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf Anämie überwacht werden. Bei Patienten, bei denen eine Anämie Grad 3 auftritt, sollte die Behandlung mit Belzutifan unterbrochen werden und die Patienten sollten gemäß der üblichen medizinischen Praxis behandelt werden, einschließlich der Gabe von Erythropoese-stimulierenden Mitteln (*Erythropoiesis-Stimulating-Agents*, ESAs), bis eine Besserung auf $\leq$ Grad 2 erfolgt ist (weitere Informationen finden Sie in den Fachinformationen für ESAs). Bei wiederkehrender Anämie Grad 3 sollte die Behandlung mit Belzutifan abgesetzt werden. Bei Patienten, bei denen eine Anämie Grad 4 auftritt, sollte die Behandlung mit Belzutifan unterbrochen und bei wiederkehrender Anämie Grad 4 dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypoxie

Bei Patienten, die in klinischen Studien Belzutifan erhielten, wurde über Hypoxie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Sauerstoffsättigung der Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mittels Pulsoximetrie überwacht werden. Bei asymptomatischer Hypoxie Grad 3 sollten Sauerstoffzufuhr und die Fortsetzung oder Unterbrechung der Behandlung in Betracht gezogen werden. Wurde die Behandlung unterbrochen, sollte die Behandlung mit Belzutifan mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden. Bei Patienten mit symptomatischer Hypoxie Grad 3 sollte die Behandlung mit Belzutifan unterbrochen, die Hypoxie behandelt und die Behandlung mit Belzutifan mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden. Wenn die symptomatische Hypoxie weiterhin auftritt, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Bei Hypoxie Grad 4 sollte die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Embryofetale Toxizität: Frauen im gebärfähigen Alter

Belzutifan kann beim Menschen embryofetale Schäden sowie eine Fehlgeburt verursachen (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Aufgrund des potenziellen Risikos für den Fötus müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Belzutifan und mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

ZNS-Blutungen bei Patienten mit VHL-Syndrom-assoziierten Hämangioblastomen des ZNS

ZNS-Blutungen, auch mit tödlichem Ausgang, wurden bei Patienten mit VHL-Syndrom-assoziierten Hämangioblastomen des ZNS beobachtet. Ärzte sollten bei Patienten mit VHL-Syndrom-assoziierten Hämangioblastomen des ZNS, die mit Belzutifan behandelt werden, auf Symptome oder Anzeichen von ZNS-Blutungen achten.

Informationen zu sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels - Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro- und pharmakogenomische Studien zeigen, dass Belzutifan durch UGT2B17 und CYP2C19 metabolisiert wird und dass Belzutifan CYP3A4 konzentrationsabhängig induziert.

Wirkung von Belzutifan auf andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Gabe von Belzutifan mit CYP3A4-Substraten, einschließlich hormoneller Kontrazeptiva, verringert die Konzentrationen von CYP3A4-Substraten, was die Wirksamkeit dieser Substrate verringern kann. Das Ausmaß dieser Verringerung kann bei Patienten, die langsame duale UGT2B17- und CYP2C19-Metabolisierer sind, stärker ausgeprägt sein (siehe Abschnitt 5.2). Die

gleichzeitige Gabe von Belzutifan mit empfindlichen CYP3A4-Substraten, bei denen eine minimale Konzentrationsabnahme zum Therapieversagen des Substrats führen kann, sollte vermieden werden. Wenn sich die gleichzeitige Gabe nicht vermeiden lässt, erhöhen Sie die Dosis des empfindlichen CYP3A4-Substrats gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Die gleichzeitige Gabe von Belzutifan mit hormonellen Kontrazeptiva kann zu einem Versagen der Empfängnisverhütung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6) oder vermehrten Durchbruchblutungen führen. Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva verwenden, sind anzuweisen, während der Behandlung mit Belzutifan eine alternative nicht-hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden oder ihr männlicher Partner muss ein Kondom anwenden.

In einer klinischen Studie führte die wiederholte Gabe von täglich 120 mg Belzutifan zu einer 40%igen Verringerung der Midazolam Fläche unter der Kurve (*area under the curve*, AUC), ein Effekt, der mit einem schwachen CYP3A4-Induktor übereinstimmt. Die Gabe von Belzutifan kann bei Patienten mit höherer Belzutifan-Plasmaexposition zu einer moderaten CYP3A4-Induktion führen (siehe Abschnitt 5.2).

Basierend auf *In-vitro*-Daten ist bei klinisch relevanten Expositionen durch Belzutifan eine Hemmung von MATE2-K zu erwarten und eine Hemmung von MATE1 kann nicht ausgeschlossen werden.

Belzutifan ist *in vitro* ein CYP2B6- und CYP2C8-Induktor. *In-vivo*-Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. Die gleichzeitige Verabreichung mit Belzutifan kann zu einer klinisch relevanten Abnahme der Plasmakonzentration empfindlicher CYP2B6- und/oder CYP2C8-Substrate führen.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Belzutifan

Die gleichzeitige Gabe von Belzutifan mit UGT2B17- oder CYP2C19-Inhibitoren erhöht die Plasmakonzentration von Belzutifan, was die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen von Belzutifan erhöhen kann. Patienten sind auf Anämie und Hypoxie zu überwachen und die Dosis von Belzutifan ist, wie empfohlen, zu reduzieren.

Die Auswirkungen starker CYP2C19-Induktoren auf die Belzutifan-Exposition wurden noch nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Belzutifan kann bei Gabe an eine schwangere Frau embryofetale Schäden sowie eine Fehlgeburt verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). Frauen im gebärfähigen Alter sind über das potenzielle Risiko für den Fötus zu informieren.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Belzutifan und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden. Die Anwendung von Belzutifan kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern. Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva verwenden, sind anzuweisen, während der Behandlung mit Belzutifan eine alternative nicht-hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden oder ihr männlicher Partner muss ein Kondom anwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Belzutifan bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Nierenzellkarzinom

Belzutifan darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Belzutifan aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Von Hippel-Lindau-Syndrom(VHL)-assoziierte Tumoren

Belzutifan ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Tritt während der Behandlung mit Belzutifan eine Schwangerschaft ein, muss die Behandlung abgesetzt werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten von Belzutifan oder seinen Metaboliten zu einem Übergang in die Muttermilch, deren Auswirkungen auf das gestillte Kind oder auf die Milchproduktion vor. Aufgrund des Potenzials von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei gestillten Kindern wird Frauen geraten, während der Behandlung mit Belzutifan und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

Fertilität

Basierend auf tierexperimentellen Befunden kann Belzutifan die Fertilität bei zeugungsfähigen Männern und gebärfähigen Frauen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3). Patienten sollten auf dieses potenzielle Risiko hingewiesen werden. Die Reversibilität der Auswirkungen auf die Fertilität ist unbekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Belzutifan hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Einnahme von Belzutifan können Schwindel und Ermüdung/Fatigue auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Den Patienten ist anzuraten, kein Auto zu fahren und keine Maschinen zu bedienen, bis sie sich gewiss sind, dass die Belzutifan-Therapie dies nicht negativ beeinflusst.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Belzutifan wurde in klinischen Studien bei 576 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und VHL-Syndrom-assoziierten lokalisierten Tumoren untersucht, die einmal täglich mit 120 mg Belzutifan behandelt wurden. Die mediane Dauer der Exposition gegenüber Belzutifan betrug 9,2 Monate (Spanne: 0,1 bis 55,4 Monate).

Die häufigsten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Belzutifan waren Anämie (84,2 %), Ermüdung/Fatigue (42,7 %), Übelkeit (24,1 %), Dyspnoe (21,4 %), Schwindelgefühl (17,9 %) und Hypoxie (16,3 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen des Grades 3 oder 4 waren Anämie (28,8 %) und Hypoxie (12,2 %). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Hypoxie (7,1 %), Anämie (4,7 %) und Dyspnoe (1,2 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Unterbrechung der Belzutifan-Behandlung führten, waren Anämie (7,1 %), Hypoxie (5,4 %), Ermüdung/Fatigue (2,6 %), Übelkeit (2,4 %), Dyspnoe (1,7 %) und Schwindelgefühl (1,6 %). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion von Belzutifan führten, waren Hypoxie (6,3 %), Anämie (3,8 %) und Ermüdung/Fatigue (1,7 %). Die häufigste Nebenwirkung, die zum Absetzen der Belzutifan-Behandlung führte, war Hypoxie (1,4 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die im gepoolten Datensatz für mit Belzutifan behandelte Patienten (n=576) oder durch Anwendung nach Markteinführung gemeldet wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$); und sehr selten ($< 1/10\,000$).

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten unter der Behandlung mit Belzutifan*

Systemorganklasse	Alle Grade	Grad 3 bis 4
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie [†]	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems		
Schwindelgefühl	Sehr häufig	-
Gefäßerkrankungen		
Blutung ^{‡#}	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Dyspnoe	Sehr häufig	Häufig
Hypoxie	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	Sehr häufig	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Ermüdung/Fatigue	Sehr häufig	Häufig
Untersuchungen		
Gewicht erhöht	Häufig	Häufig

*Die in Tabelle 2 aufgelisteten Nebenwirkungshäufigkeiten können anteilig durch die zugrunde liegende Erkrankung bedingt sein.

[†]Anämie beinhaltet Anämie und erniedrigtes Hämoglobin.

[‡] Beinhaltet verschiedene Blutungsereignisse an verschiedenen Stellen, die nicht einzeln aufgeführt sind.

Blutungssymptome, die bei 5 oder mehr mit Belzutifan behandelten Patienten auftraten, waren: Hämaturie, Hämoptyse, Kontusion und Nasenbluten (jeder Grad); und Hämaturie (Grad 3 bis 4).

[#]Beinhaltet ZNS-Blutungen (ein Fall mit tödlichem Ausgang wurde berichtet) (siehe Abschnitt 4.4).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anämie (siehe Abschnitt 4.4)

Anämie trat bei 83 % der Patienten mit fortgeschrittenem RCC auf, die Belzutifan erhielten, wobei 32 % eine Anämie Grad 3 und 0,5 % eine Anämie Grad 4 hatten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Anämie betrug 29 Tage (Spanne: Tag 1 bis 27 Monate). Von den Patienten mit einer Anämie erhielten 22 % nur Transfusionen, 20 % der Patienten nur ESAs und 14 % sowohl Transfusionen als auch ESAs. Die mediane Anzahl der den Patienten verabreichten ESA-Dosen betrug 6,5 (Spanne: 1 bis 87). Die Patienten erhielten ein ESA basierend auf ihrem Hämoglobinspiegel und nach Ermessen des Arztes (siehe Abschnitt 5.1).

Anämie trat bei 90,2 % der Patienten mit VHL-assoziierten Tumoren auf, die Belzutifan erhielten; 11,5 % der Patienten hatten eine Anämie Grad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Anämien jeglichen Grades betrug 30 Tage (Spanne: Tag 1 bis 8 Monate). Von den Patienten mit Anämie erhielten 1,8 % nur Transfusionen, 16,4 % nur ESAs und 9,1 % der Patienten sowohl Transfusionen als auch ESAs. Die mediane Anzahl der den Patienten verabreichten ESA-Dosen betrug 5 (Spanne: 1

bis 35). Die Patienten erhielten ein ESA basierend auf ihrem Hämoglobinspiegel und nach Ermessen des Arztes (siehe Abschnitt 5.1).

Die Inzidenz einer Anämie Grad 3 nahm mit höherer Belzutifan-Exposition bei Patienten mit Hämoglobin-Ausgangswerten < 12 g/dl zu (siehe Abschnitt 4.4).

Hypoxie (siehe Abschnitt 4.4)

Hypoxie trat bei 15 % der Patienten mit fortgeschrittenem RCC auf, die Belzutifan erhielten, wobei 10 % der Patienten eine Hypoxie Grad 3 und 0,3 % der Patienten eine Hypoxie Grad 4 hatten. Von den Patienten mit Hypoxie wurden 70 % mit einer Sauerstofftherapie behandelt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Hypoxie betrug 31 Tage (Spanne: Tag 1 bis 21 Monate).

Hypoxie (Grad 3) wurde bei 1,6 % der Patienten mit VHL-assoziierten Tumoren berichtet, die Belzutifan erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten einer Hypoxie betrug 56 Tage.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezielle Behandlung bei einer Überdosierung mit Belzutifan. Bei Verdacht auf eine Überdosierung ist die Gabe von Belzutifan gegebenenfalls zu unterbrechen und unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Die höchste klinisch untersuchte Belzutifan-Dosis betrug 240 mg Gesamttagesdosis (120 mg zweimal täglich oder 240 mg einmal täglich). Bei einer Dosis von 120 mg zweimal täglich trat eine Hypoxie Grad 3 auf und bei 240 mg einmal täglich trat eine Thrombozytopenie Grad 4 auf.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX74

Wirkmechanismus

Belzutifan ist ein Inhibitor des Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktors 2 alpha (HIF-2 α). Bei normaler Sauerstoffsättigung wird HIF-2 α zielgerichtet vom VHL-Protein abgebaut. Eine Beeinträchtigung der VHL-Proteinfunktion führt zu einer Akkumulation von HIF-2 α . Folglich wandert HIF-2 α in den Zellkern und reguliert die Expression von Genen, die mit zellulärer Proliferation, Angiogenese und Tumorwachstum in Zusammenhang stehen. Belzutifan bindet an HIF-2 α und blockiert bei Hypoxie oder Beeinträchtigung der VHL-Proteinfunktion die HIF-2 α -HIF-1 β -Interaktion, was zu einer verringerten Transkription und Expression von HIF-2 α -Zielgenen führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die zirkulierenden Plasmaspiegel von Erythropoetin (EPO) wurden bei Patienten als pharmakodynamischer Marker der HIF-2 α -Hemmung überwacht. Es wurde beobachtet, dass die EPO-Reduktionen dosis-/expositionabhängig waren und bei Expositionen, die mit Dosen über 120 mg einmal täglich erreicht wurden, einen Plateaueffekt zeigten. Die maximale EPO-Suppression trat nach 2 Wochen aufeinanderfolgender Belzutifan-Dosierung auf (mittlerer prozentualer Rückgang vom

Ausgangswert um etwa 60 %). Die mittleren EPO-Spiegel kehrten nach 12-wöchiger Behandlung allmählich auf die Ausgangswerte zurück.

Unter der empfohlenen Belzutifan-Dosis (120 mg einmal täglich) gab es keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall.

Klinische Wirksamkeit

Klinische Studie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC)

Die Wirksamkeit von Belzutifan wurde in LITESPARK-005, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Phase-3-Studie, untersucht, in der Belzutifan mit Everolimus bei 746 Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom verglichen wurde, das nach einer sequenziellen oder kombinierten Therapie mit einem PD-1/L1-Checkpoint-Inhibitor und einer zielgerichteten VEGF-Therapie fortgeschritten war. Die Patienten konnten bis zu 3 vorherige Behandlungsschemata erhalten haben und mussten eine messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 aufweisen. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Hypoxie, aktiven ZNS-Metastasen und klinisch signifikanten Herzerkrankungen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten einmal täglich 120 mg Belzutifan oder 10 mg Everolimus oral. Die Randomisierung wurde nach den Risikokategorien des *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC) (gut vs. intermediär vs. schlecht) und der Anzahl vorheriger zielgerichteter VEGF-Therapien (1 vs. 2 bis 3) stratifiziert.

Die Patienten wurden in Woche 9 ab dem Datum der Randomisierung, dann alle 8 Wochen bis Woche 49 und danach alle 12 Wochen radiologisch untersucht.

Von den 746 Patienten in LITESPARK-005 erhielten 369 Patienten zwei oder mehr Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien. Die Ausgangsmerkmale dieser Patienten waren: Durchschnittsalter 63 Jahre (Spanne: 33 bis 82 Jahre), 40 % 65 Jahre oder älter; 11 % 75 Jahre oder älter; 79 % männlich; 78 % kaukasischer Herkunft; 12 % asiatischer Herkunft; 1 % afrikanischer oder afroamerikanischer Herkunft; 42 % ECOG-Performance-Status 0 und 56 % ECOG-Performance-Status 1. Vorherige Therapielinien: 17 % der Patienten hatten 2, 81 % hatten 3 und 2 % hatten 4 vorherige Therapielinien. Die Patientenverteilung nach IMDC-Risikokategorien war 22 % gut, 66 % intermediär und 12 % schlecht.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (*Progression Free Survival*, PFS), bewertet durch eine zentrale Beurteilung (*Blinded Independent Central Review*, BICR)) unter Verwendung von RECIST v1.1, und das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS). Sekundäre Wirksamkeitsparameter umfassten die objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*, ORR) und die Ansprechdauer (*Duration of Response*, DOR) durch BICR unter Verwendung von RECIST v1.1.

In der Gesamtpopulation zeigte die Studie im Vergleich zu Everolimus in einer präspezifizierten Interimsanalyse (mediane Nachbeobachtungszeit von 13,5 Monaten [Spanne: 0,2 bis 31,8 Monate]) eine statistisch signifikante Verbesserung hinsichtlich PFS (HR: 0,75 [95 % KI 0,63; 0,90]; p-Wert 0,00077) und ORR (21,9 % vs. 3,5 %; p-Wert < 0,00001) bei Patienten, die randomisiert Belzutifan erhielten.

Tabelle 3 fasst die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte in der Subgruppe der Patienten in LITESPARK-005 zusammen, die zwei oder mehr Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, erhielten. Die Kaplan-Meier(KM)-Kurven für PFS und OS sind in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse in LITESPARK-005 bei Patienten, die zwei oder mehr Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, erhielten

Endpunkt	Belzutifan n=187	Everolimus n=182
PFS*		
Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	127 (67,9 %)	130 (71,4 %)
Medianes [†] PFS in Monaten (95 % KI)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
Hazard-Ratio [‡] (95 % KI)	0,73 (0,57; 0,94)	
OS[¶]		
Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	128 (68,1 %)	125 (68,7 %)
Medianes [†] OS in Monaten (95 % KI)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
Hazard-Ratio [‡] (95 % KI)	0,94 (0,74; 1,21)	
ORR* % (95 % KI)	24,1 % (18,1; 30,8)	3,3 % (1,2; 7,0)
Vollständiges Ansprechen n (%)	5 (2,7 %)	0 (0 %)
Partielles Ansprechen n (%)	40 (21,4 %)	6 (3,3 %)
Ansprechdauer*		
Mediane DOR in Monaten (Spanne)	N. e. (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

* Basierend auf der ersten präspezifizierten Interimsanalyse (mediane Nachbeobachtungszeit 13,2 Monate), bewertet durch BICR.

[†] Aus der Produkt-Limit (Kaplan-Meier)-Methode für zensierte Daten.

[‡] Basierend auf dem Cox-Regressionsmodell.

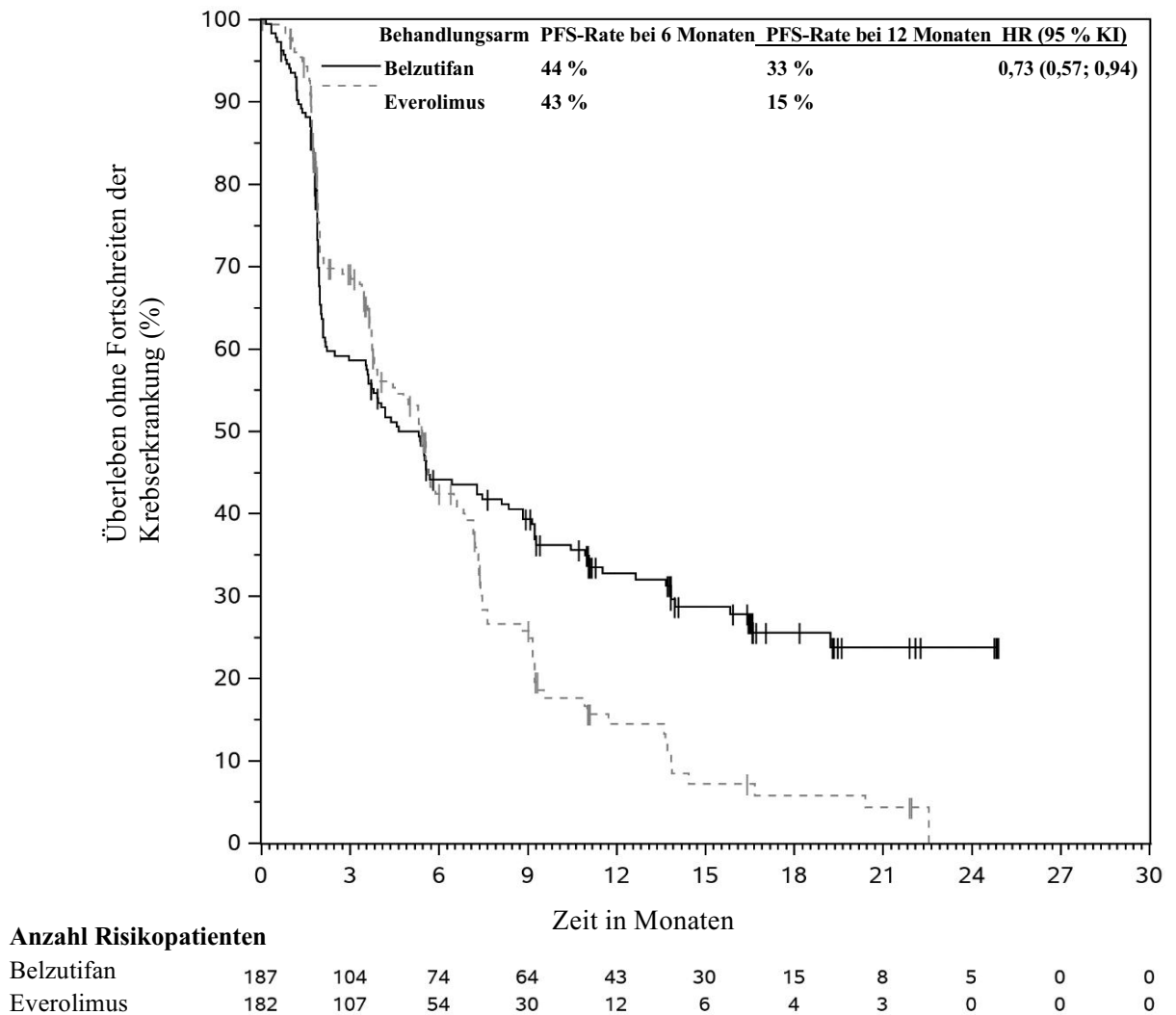
[¶] Basierend auf der finalen Analyse (mediane Nachbeobachtungszeit 18,9 Monate).

+ Kennzeichnet andauerndes Ansprechen.

N. e. = Nicht erreicht.

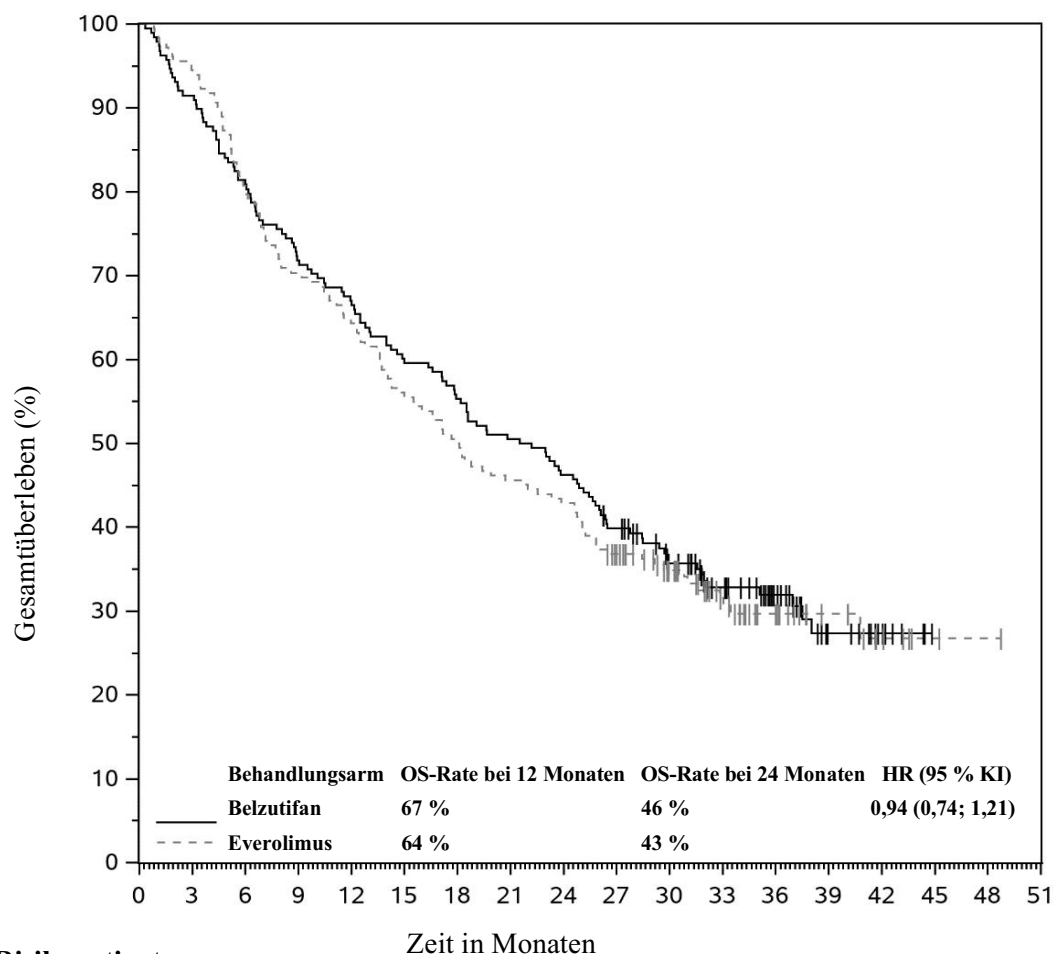
Die mediane Zeit bis zum Ansprechen (*Time to Response*, TTR) bei Patienten in der Subgruppe von LITESPARK-005, die zwei oder mehr Therapielinien erhielten, darunter ein PD-L(1)-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, betrug 3,7 Monate (Spanne: 1,7 bis 16,6) im Belzutifan-Arm und 3,0 Monate (Spanne: 1,8 bis 5,4) im Everolimus-Arm (mediane Nachbeobachtungszeit 13,5 Monate).

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach Behandlungsarm in LITESPARK-005 bei Patienten, die zwei oder mehr Therapielinien erhielten, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien*



* Mediane Nachbeobachtungszeit 13,2 Monate

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben nach Behandlungsarm in LITESPARK-005 bei Patienten, die zwei oder mehr Therapielinien erhielten, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien*



Anzahl Risikopatienten

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

* Mediane Nachbeobachtungszeit 18,9 Monate

Klinische Studie bei erwachsenen Patienten mit von Hippel-Lindau-Syndrom(VHL)-assoziierten Tumoren

Die Wirksamkeit von Belzutifan wurde in LITESPARK-004, einer offenen klinischen Phase-2-Studie an 61 Patienten mit VHL-Syndrom untersucht, die mindestens einen messbaren soliden Tumor (gemäß RECIST v1.1 definiert) in der Niere hatten und die nicht sofort operiert werden mussten. Die Patienten konnten auch andere VHL-Syndrom-assoziierte Tumoren haben, wie Hämangioblastome des ZNS und pNET. Die Patienten erhielten einmal täglich Belzutifan in einer Dosis von 120 mg. Die Patienten wurden etwa 12 Wochen nach Beginn der Behandlung und danach alle 12 Wochen radiologisch untersucht. Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer unzumutbaren Toxizität fortgesetzt. Die Patienten mussten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 aufweisen. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten, bei denen Anzeichen einer metastasierten Erkrankung (entweder RCC oder andere mit dem VHL-Syndrom-assoziierte Tumoren) vorlagen, bei denen ein sofortiger chirurgischer Eingriff zur Tumorbehandlung erforderlich war, bei denen innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, bei denen innerhalb von 6 Monaten vor Gabe des Studienmedikaments ein größeres kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten war oder bei denen eine vorherige systemische Behandlung von mit dem VHL-Syndrom-assoziierten RCC durchgeführt wurde.

Die 61 Patienten, die in LITESPARK-004 eingeschlossen wurden, hatten folgende Charakteristika: Durchschnittsalter 41 Jahre, 3,3 % 65 Jahre oder älter; 52,5 % männlich; 90,2 % kaukasischer Herkunft; 82,0 % hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 und 16,4 % hatten einen ECOG-Performance-Status von 1. 77 % der Patienten hatten sich zuvor einer RCC-Operation unterzogen. Zu den weiteren mit dem VHL-Syndrom-assoziierten Tumoren bei Patienten zählten Pankreasläsionen (100,0 %), davon 36,1 % neuroendokrine Pankreastumoren, Hämangioblastome des ZNS (82,0 %) und Netzhauttumoren (19,7 %).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für die Behandlung von VHL-Syndrom-assoziiertem RCC war die ORR, gemessen durch radiologische Bewertung gemäß RECIST v1.1, bewertet durch ein zentrales unabhängiges Prüfkomitee (*Independent Review Committee*, IRC). Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren DOR und TTR. ORR und DOR wurden bei anderen VHL-Syndrom-assoziierten Tumoren als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte bewertet.

Tabelle 4 fasst die Wirksamkeitsergebnisse für VHL-assoziierte RCC-Tumoren in LITESPARK-004 zusammen, basierend auf einer Interimsanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 49,7 Monaten.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse für VHL-assoziierte RCC-Tumoren in LITESPARK-004

Endpunkt	Belzutifan n=61
ORR* % (95 % KI)	67,2 (54,0; 78,7)
Vollständiges Ansprechen	11,5 %
Partielles Ansprechen	55,7 %
Dauer des Ansprechens[†]	
Median in Monaten (Spanne)	N. e. (8,6+; 44,4+)
% mit Dauer $\geq$ 12 Monaten	100,0 %
Zeit bis zum Ansprechen	
Median in Monaten (Spanne)	11,1 (2,7; 41,2)

Wirksamkeitsdaten zum Zeitpunkt einer medianen Nachbeobachtungszeit von 49,7 Monaten (Stichtag 3. April 2023).

* Ansprechen: Bestes objektives Ansprechen als bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen.

[†] Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen.

+ Bezeichnet andauerndes Ansprechen.

N. e. = Nicht erreicht.

Zu den Wirksamkeitsendpunkten für die Behandlung anderer mit dem VHL-Syndrom-assoziierten Tumoren gehörten ORR und DOR, bewertet vom IRC gemäß RECIST v1.1. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse von Belzutifan bei anderen mit VHL-Syndrom-assoziierten Tumoren

Endpunkt	Belzutifan n=61	
	Patienten mit auswertbaren Hämangioblastomen des ZNS n=50	Patienten mit auswertbaren neuroendokrinen Pankreastumoren n=22
ORR* % (95 % KI)	48 % (33,7; 62,6)	90,9 % (70,8; 98,9)
Vollständiges Ansprechen	8,0 %	50,0 %
Partielles Ansprechen	40,0 %	40,9 %
Dauer des Ansprechens[†]		
Median in Monaten (Spanne)	N. e. (0,0+; 47,5+)	N. e. (11,0+; 48,3+)
% mit Dauer $\geq$ 12 Monaten	95,5 %	100,0 %

Wirksamkeitsdaten zum Zeitpunkt einer medianen Nachbeobachtungszeit von 49,7 Monaten (Stichtag 3. April 2023).

* Ansprechen: Bestes objektives Ansprechen als bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen.

[†] Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen.

+ Bezeichnet andauerndes Ansprechen.

N. e. = Nicht erreicht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für WELIREG eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Nierenneoplasmen und VHL-Syndrom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Belzutifan ist bei gesunden Probanden und Patienten mit soliden Tumoren, einschließlich fortgeschrittenem RCC, ähnlich. Basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse beträgt das simulierte geometrische Mittel im Steady State (CV %) $C_{\max}$ bei Patienten, die mit 120 mg Belzutifan behandelt werden, 1,5 Mikrogramm/ml (46 %) und die $AUC_{0-24 \text{ Std.}}$ 20,8 Mikrogramm•h/ml (64 %). Der Steady State wird nach etwa 3 Tagen erreicht.

Resorption

Nach einmaliger oraler Gabe von 120 mg Belzutifan traten maximale Plasmakonzentrationen (mediane $T_{\max}$) von Belzutifan 1 bis 2 Stunden nach der Gabe auf.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Eine fett- und kalorienreiche Mahlzeit verzögerte die maximale Belzutifan-Konzentration um etwa 2 Stunden, hatte jedoch keinen Einfluss auf die Exposition (AUC). Nach dem Verzehr einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit kam es zu einer leichten Abnahme von $C_{\max}$ um 24 %, die jedoch klinisch nicht relevant war. Daher kann Belzutifan unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Basierend auf der populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse beträgt das mittlere Verteilungsvolumen (CV %) 120 l (28,2 %). Die Plasmaproteinbindung von Belzutifan beträgt 45 %. Das Blut-Plasma-Konzentrationsverhältnis von Belzutifan beträgt 0,88.

Biotransformation

Belzutifan wird primär durch UGT2B17 und CYP2C19 und in geringerem Maße durch CYP3A4 metabolisiert. Sowohl UGT2B17 als auch CYP2C19 weisen genetische Polymorphismen auf (siehe „Besondere Patientengruppen – *Langsame duale UGT2B17- und CYP2C19-Metabolisierer*“).

In-vitro-Bewertung von Arzneimittelwechselwirkungen

Belzutifan ist ein Substrat von UGT2B17, CYP2C19 und CYP3A4. Aktiver Transport ist kein wichtiger Faktor für die Disposition von Belzutifan. Belzutifan ist kein Inhibitor von CYP-Enzymen, UGT-Enzymen oder Transportern, mit Ausnahme von MATE2-K und möglicherweise MATE1. Belzutifan induziert nicht CYP1A2, jedoch induziert Belzutifan CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4 in einer konzentrationsabhängigen Weise (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Basierend auf der populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse beträgt die mittlere (CV %) Clearance 5,89 l/h (60,6 %) und die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 14 Stunden.

Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem Belzutifan an gesunde Probanden wurden etwa 49,6 % der Dosis im Urin und 51,7 % im Stuhl (hauptsächlich als inaktive Metaboliten) ausgeschieden. Etwa 6 % der Dosis wurden als Ausgangssubstanz im Urin wiedergefunden.

Linearität

Die $C_{\max}$ - und AUC-Werte im Plasma stiegen in einem Dosisbereich von 40 mg bis 120 mg proportional an.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse von Belzutifan bei gesunden Probanden und Krebspatienten wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der mittleren Belzutifan-Exposition zwischen Probanden mit normaler Nierenfunktion und solchen mit leichter und moderater Nierenfunktionsstörung (untersucht durch die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR]) beobachtet. In einer speziellen pharmakokinetischen Studie erniedrigte sich die Belzutifan-Exposition (AUC_{0-INF}) bei Patienten mit terminalem Nierenversagen vor Hämodialyse um 6°% und erhöhte sich um 14°% nach Hämodialyse (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse von Belzutifan bei gesunden Probanden und Krebspatienten wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der mittleren Belzutifan-Exposition zwischen Probanden mit normaler Leberfunktion (Gesamtbilirubin und $AST \leq ULN$) und solchen mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $\leq ULN$ und $AST > ULN$ oder Gesamtbilirubin > 1 bis $1,5 \times ULN$ und beliebiger AST) beobachtet. In einer speziellen pharmakokinetischen Studie erhöhte sich die Belzutifan-Exposition (AUC_{0-INF}) bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) um 52 %. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Langsame duale UGT2B17- und CYP2C19-Metabolisierer

Patienten, die langsame duale UGT2B17- und CYP2C19-Metabolisierer sind, weisen eine höhere Belzutifan-Exposition auf, was die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen von Belzutifan erhöhen kann und engmaschig überwacht werden sollte (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Belzutifan wird hauptsächlich durch UGT2B17 und CYP2C19 metabolisiert. Die Aktivität dieser Enzyme variiert bei Personen mit verschiedenen genetischen Varianten, was sich auf die Belzutifan-Konzentrationen auswirken kann. Langsame Metabolisierer sind Personen, bei denen geringe bis keine Enzymaktivität angenommen wird. Bei Patienten, die langsame duale UGT2B17- und CYP2C19-Metabolisierer sind, kann CYP3A4 ein wichtiger Eliminationsweg sein.

Ungefähr 15 % der Kaukasier, 11 % der Lateinamerikaner, 6 % der Afroamerikaner, 38 % der Südasiaten und 69 % der Ostasiaten sind langsame UGT2B17-Metabolisierer. Etwa 2 % der Kaukasier, 1 % der Lateinamerikaner, 5 % der Afroamerikaner, 8 % der Südasiaten und 13 % der Ostasiaten sind langsame CYP2C19-Metabolisierer. Etwa 0,4 % der Kaukasier, 0,1 % der Lateinamerikaner, 0,3 % der Afroamerikaner, 3 % der Südasiaten und 9 % der Ostasiaten sind langsame duale UGT2B17- und CYP2C19-Metabolisierer. Die erwarteten Häufigkeiten in der japanischen Bevölkerung für langsame UGT2B17-, CYP2C19- und duale UGT2B17- und CYP2C19-Metabolisierer liegen bei etwa 77 %, 19 % bzw. 15 %. Die erwarteten Häufigkeiten in der US-Bevölkerung für die langsamen UGT2B17-, CYP2C19- und langsamen dualen UGT2B17- und CYP2C19-Metabolisierer liegen bei etwa 16 %, 3 % bzw. 0,5 %, basierend auf dem gemeldeten Anteil der US-Bevölkerung, der durch die wichtigsten Populationen/ethnischen Gruppen repräsentiert wird.

Die Auswirkungen von langsamen CYP2C19- und UGT2B17-Metabolisierern auf die Belzutifan-Exposition wurden in einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse untersucht. Basierend auf dem populationsbezogenen pharmakokinetischen Modell wird für Patienten, die langsame CYP2C19-, UGT2B17- oder langsame duale UGT2B17- und CYP2C19-Metabolisierer sind, eine 1,3-, 2,7- bzw. 3,3-fache Exposition (Steady-State-AUC_{0-24 Std.}) im Vergleich zu einem typischen Referenzpatienten (extensiver UGT2B17-Metabolisierer, extensiver/intermediärer CYP2C19-Metabolisierer) bei der empfohlenen Dosis prognostiziert. Basierend auf Expositions-Wirkungs-Analysen für Wirksamkeit und Sicherheit und dem Risiko-Nutzen-Profil wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Auswirkungen von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Population und Körpergewicht

Basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse haben Alter (Spanne: 19 bis 90 Jahre), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Population und Körpergewicht (Spanne: 42,1 bis 166 kg) keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Belzutifan. Potenzielle Unterschiede in der Exposition zwischen den Populationen sind aufgrund unterschiedlicher Häufigkeiten metabolisierender Enzyme möglich (siehe „Besondere Patientengruppen – *Langsame duale UGT2B17- und CYP2C19-Metabolisierer*“).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Studien zur oralen Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Hunden über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten zeigten bei allen Dosen eine Anämie, auch bei Expositionsspiegeln, die niedriger waren als die Expositionsniveaus beim Menschen. Obwohl die Anämie reversibel war, ist dies für Menschen relevant.

Karzinogenese

An transgenen rasH2-Mäusen wurde mit Belzutifan in Dosen von bis zu 600 mg/kg/Tag eine 26-wöchige Karzinogenitätsstudie durchgeführt, was einer Exposition von bis zum 28-Fachen der menschlichen Exposition bei der zugelassenen Dosis entspricht. Bei keiner Dosis wurden mit Belzutifan in Zusammenhang stehende neoplastische Befunde beobachtet und in der Studie wurde kein karzinogenes Risiko festgestellt.

Mutagenität

Belzutifan erwies sich in *In-vitro*-Tests zur bakteriellen Mutagenese und in Mikronukleus-Assays sowie bei einem *In-vivo*-Mikronukleus-Assay an Ratten bei 1,7-facher menschlicher Exposition als nicht genotoxisch.

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Belzutifan durchgeführt. In der 3-monatigen Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe an Ratten wurden irreversible Hodenatrophie/-degeneration und Oligospermie bei Expositionen beobachtet, die niedriger waren als die menschliche Exposition bei der empfohlenen Dosis von 120 mg täglich. Bei Hunden wurde bis zu einer Exposition, die der menschlichen Exposition ähnlich war, keine Hodentoxizität beobachtet. Weder in den 3-monatigen Toxizitätsstudien an Ratten noch an Hunden gab es Befunde an weiblichen Fortpflanzungsorganen. HIF-2 α spielt jedoch eine funktionelle Rolle im Uterus während der Embryoimplantation und der Entstehung einer Schwangerschaft bei Mäusen. Eine Hemmung von HIF-2 α durch Belzutifan kann die Embryoimplantation beeinträchtigen und so die weibliche Fertilität beeinträchtigen. In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten verursachte die Gabe von Belzutifan während der Organogenese eine embryofetale Letalität von bis zu 100 %, ein reduziertes fetales Körpergewicht und fetale Skelettanomalien bei Expositionen, die ähnlich oder niedriger waren als die menschliche Exposition bei der empfohlenen Dosis von 120 mg täglich.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hypromelloseacetatsuccinat
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Mannitol (E421)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Talk (E553b)
Indigocarmin-Aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

Packung mit 90 (3 Umkartons mit je 30) Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1893/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Februar 2025

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107^c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul^o 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

In jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (*Marketing Authorization Holder*, MAH) vor der Markteinführung von WELIREG Inhalt und Format des Leitfadens für das medizinische Fachpersonal, einschließlich Kommunikationsmedien,

Vertriebsmodalitäten und sonstige Aspekte des Sicherheitshinweises, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen. Die Patientenkarte ist in der Packung enthalten.

Die Sicherheitsmaßnahmen sollen über geeignete Verhütungsmaßnahmen informieren, um Schwangerschaften bei Patientinnen zu verhindern, die mit Belzutifan behandelt werden. Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem WELIREG in den Verkehr gebracht wird, alle medizinischen Fachkräfte und Patientinnen im gebärfähigen Alter, die WELIREG voraussichtlich verschreiben bzw. verwenden, Zugang zu folgendem Schulungspaket haben/ dieses erhalten:

- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal
- Patientenkarte

Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal

Leitfaden für medizinisches Fachpersonal:

- Belzutifan kann bei Gabe an eine schwangere Frau embryofetale Schäden sowie eine Fehlgeburt verursachen.
- Bei schwangeren Frauen mit Tumoren, die mit von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) assoziiert sind, ist eine Behandlung mit Belzutifan kontraindiziert.
- Belzutifan darf während der Schwangerschaft bei Frauen, die aufgrund eines Nierenzellkarzinoms behandelt werden, nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand erfordert eine Behandlung mit Belzutifan.
- Das potenzielle Expositionsrisiko während einer Schwangerschaft für Frauen im gebärfähigen Alter wird durch folgende Maßnahmen minimiert:
 - Vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.
 - Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Belzutifan und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.
 - Bitte erklären Sie der Patientin, dass Belzutifan die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel verringern kann. Daher ist eine nicht-hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden oder der männliche Partner verwendet ein Kondom.
 - Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan über das mögliche Risiko embryofetaler Schäden und geeignete Verhütungsmaßnahmen informiert werden.
- Die Behandlung mit Belzutifan muss abgebrochen werden, wenn eine Schwangerschaft geplant ist oder festgestellt wird.
- Der Packung liegt eine Patientenkarte bei. Das medizinische Fachpersonal muss jede Patientin im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung über den Zweck der Patientenkarte informieren.

Patientenkarte:

- Belzutifan darf nicht von schwangeren Frauen eingenommen werden, da die Anwendung von Belzutifan während der Schwangerschaft zu fetalen Schäden, einschließlich fetalem Verlust, führen kann.
- Folgenderweise kann das potenzielle Expositionsrisiko während einer Schwangerschaft minimiert werden:
 - Vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.
 - Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Belzutifan und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.

- Belzutifan kann die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel verringern. Daher ist eine nicht-hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden oder der männliche Partner verwendet ein Kondom.
- Wenden Sie sich sofort an Ihren behandelnden Arzt, falls während der Behandlung mit Belzutifan eine Schwangerschaft eintritt.
- Kontaktdaten des Arztes, der Belzutifan verschreibt.
- Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, mit ihrem Arzt über Verhütung während der Einnahme von Belzutifan zu sprechen.
- Weisen Sie Patienten an, für weitere Informationen zur sicheren Anwendung von Belzutifan die Packungsbeilage zu lesen.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Belzutifan als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit von Hippel-Lindau-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome (RCC), Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Pankreastumoren (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind, zu bestätigen, muss der MAH die endgültigen Ergebnisse der laufenden Studie MK-6482-004 vorlegen, eine offene einarmige Phase-II-Studie zur weiteren Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Belzutifan zur Behandlung des mit dem von Hippel-Lindau-Syndrom-assoziierten Nierenzellkarzinoms.	Q1 2027
Um die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Belzutifan als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit von Hippel-Lindau-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome (RCC), Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Pankreastumoren (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind, zu bestätigen, muss der MAH Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von mindestens 64 Patienten mit einer mindestens 24-monatigen Nachbeobachtung der Kohorte B1 für die laufende Studie MK-6482-015 vorlegen, eine unkontrollierte Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Belzutifan bei Patienten mit dem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Tumoren, die mindestens einen messbaren RCC-, pNET- oder Phäochromozytom/Paragangliom-Tumor (PPGL) aufweisen.	Q1 2027

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
UMKARTON INKLUSIVE BLUE BOX**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

WELIREG 40 mg Filmtabletten
Belzutifan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 40 mg Belzutifan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
90 (3 x 30) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1893/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

WELIREG 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
INNERER UMKARTON OHNE BLUE BOX**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

WELIREG 40 mg Filmtabletten
Belzutifan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 40 mg Belzutifan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
30 Filmtabletten
Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1893/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

WELIREG 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

WELIREG 40 mg Filmtabletten
Belzutifan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Patientenkarte

Wichtige Informationen für Frauen im gebärfähigen Alter

WELIREG (Belzutifan)

[Pictogram]

Während Sie WELIREG einnehmen, dürfen Sie nicht schwanger werden.

Wenn Sie schwanger sind:

- Nehmen Sie WELIREG nicht zur Behandlung des von Hippel-Lindau-Syndroms ein.
 - Sprechen Sie mit Ihrem Arzt bezüglich der Anwendung von WELIREG zur Behandlung eines Nierenzellkarzinoms.
- WELIREG kann dem Ungeborenem schaden und eine Fehlgeburt verursachen.
- Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, schwanger werden oder beabsichtigen, schwanger zu werden – sowohl bevor als auch während der Behandlung mit WELIREG.
- Ihr Arzt wird einen Schwangerschaftstest durchführen, bevor Sie mit der Einnahme von WELIREG beginnen.

Kontrazeption (Empfängnisverhütung)

- Verhütungsmethoden, die Hormone enthalten, wie Antibabypillen, Injektionen oder transdermale Pflaster, können während der Einnahme von WELIREG weniger wirksam sein.
- Verwenden Sie eine zuverlässige nicht-hormonelle Verhütungsmethode oder lassen Sie Ihren männlichen Partner ein Kondom benutzen, um eine Schwangerschaft zu verhindern. Dies gilt während Sie WELIREG einnehmen und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker über geeignete Verhütungsmethoden, die Sie anwenden können.

Lesen Sie die Packungsbeilage sorgfältig durch, um weitere Informationen zu erhalten.

Wichtige Kontaktdaten

Mein Name _____

Name meines Arztes _____

Telefonnummer der Praxis _____

[MSD logo]

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

WELIREG 40 mg Filmtabletten Belzutifan

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Die Packung enthält auch eine Patientenkarte für Frauen im gebärfähigen Alter. Bitte lesen Sie diese, da sie wichtige Sicherheitsinformationen enthält, die Sie vor und während Ihrer Behandlung mit WELIREG beachten sollten.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist WELIREG und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von WELIREG beachten?
3. Wie ist WELIREG einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist WELIREG aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist WELIREG und wofür wird es angewendet?

WELIREG ist ein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Belzutifan und wird zur Behandlung von Krebs eingesetzt.

WELIREG wird eingesetzt zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- Nierenzellkarzinom (*Renal Cell Carcinoma*, RCC) mit einer klarzelligen Komponente, einer Art von Nierenkrebs. Es wird angewendet, wenn der Krebs fortgeschritten ist (sich ausgebreitet hat) nach Behandlungen, die auf das Immunsystem (PD-1- oder PD-L1-Hemmer) und die krebsartigen Blutgefäße (VEGF-gezielte Therapie) abzielen.
- Von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL – einer genetischen Erkrankung, die das Wachstum von Tumoren und Zysten in bestimmten Körperteilen verursacht), die eine Behandlung des Nierenzellkarzinoms, der Tumoren im Gehirn und Rückenmark, sogenannte Hämangioblastome des zentralen Nervensystems, oder einer Art von Bauchspeicheldrüsenkrebs, sogenannte neuroendokrine Tumoren der Bauchspeicheldrüse, benötigen, und für die eine Operation oder andere lokale Verfahren nicht geeignet sind.

Der Wirkstoff in WELIREG, Belzutifan, blockiert ein Protein namens Hypoxie-induzierbarer Faktor 2 alpha (HIF-2α). Dieses Protein hilft dabei, das Wachstum von Zellen und Blutgefäßen zu kontrollieren, was bei der Entwicklung und Ausbreitung von Tumoren im Körper eine Rolle spielen kann.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von WELIREG beachten?

WELIREG darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Belzutifan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich diesbezüglich nicht sicher sind.
- wenn Sie schwanger sind und wegen des von Hippel-Lindau-Syndroms behandelt werden müssen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie WELIREG einnehmen:

- wenn Sie Atembeschwerden haben.
- wenn Sie eine verminderte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie) haben.
- wenn Sie das von Hippel-Lindau-Syndrom mit Tumoren im Gehirn und Rückenmark haben.

Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)

Die Behandlung mit WELIREG kann eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) verursachen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt:

- Kurzatmigkeit
- Ermüdung (Fatigue)
- Schwindelgefühl
- blasse Haut

Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit WELIREG und während der Behandlung auf Anämie überwachen. Falls bei Ihnen eine schwere Anämie auftritt, wird Ihr Arzt möglicherweise eine Behandlung mit Arzneimitteln beginnen, die bekanntermaßen die Produktion roter Blutkörperchen anregen (Erythropoese-stimulierende Mittel) und/oder eine Bluttransfusion durchführen und die Behandlung mit WELIREG unterbrechen, bis die Anämie abgeklungen ist oder die Behandlung mit WELIREG dauerhaft beenden.

Niedrigere Sauerstoffwerte in Ihrem Blut (Hypoxie)

Die Behandlung mit WELIREG kann eine Hypoxie verursachen. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt:

- Kurzatmigkeit
- Herzrasen
- Atemlosigkeit
- bläuliche Verfärbung der Haut um Ihren Mund
- Unfähigkeit, in ganzen Sätzen zu sprechen, ohne Luft zu holen
- ungewöhnliche Ermüdung
- Verwirrtheit

Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit WELIREG und während der Behandlung auf Hypoxie überwachen. Falls bei Ihnen eine schwere Hypoxie auftritt, wird Ihr Arzt möglicherweise eine Sauerstofftherapie beginnen oder die Behandlung mit WELIREG beenden. Die Behandlung mit WELIREG wird mit einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen. Falls die Hypoxie erneut auftritt, wird Ihr Arzt die Behandlung mit WELIREG beenden.

In einigen Fällen, wenn bei Ihnen eine sehr schwere Hypoxie auftritt, kann Ihr Arzt die Behandlung mit WELIREG dauerhaft beenden.

Blutungen in Ihrem Gehirn und Rückenmark (Hämangioblastome des zentralen Nervensystems)

Die Behandlung des von Hippel-Lindau-Syndroms mit WELIREG kann Blutungen in Ihrem Gehirn und Rückenmark verursachen, wenn Sie Tumoren im Gehirn und/oder Rückenmark haben.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt:

- starke Kopfschmerzen
- Sehstörungen
- starke Schläfrigkeit
- starke Schwäche auf einer Körperseite
- unkoordinierte Muskelbewegungen
- starke Schmerzen im Nacken oder Rücken
- Verlust des Schmerz-, Temperatur- und Tastempfindens

Kinder und Jugendliche

WELIREG wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob WELIREG für die Anwendung bei diesen Patienten sicher und wirksam ist.

Einnahme von WELIREG zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Denn WELIREG kann die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen. Ebenso können andere Arzneimittel die Wirkungsweise von WELIREG beeinflussen.

WELIREG kann die Wirkung hormoneller Verhütungsmittel beeinflussen. Während Sie WELIREG einnehmen und für mindestens 1 Woche nach Ihrer letzten Dosis

- müssen Sie eine wirksame Form der nicht-hormonellen Empfängnisverhütung (Kontrazeption) anwenden oder
- Ihr männlicher Partner muss ein Kondom anwenden.

Schwangerschaft

Nehmen Sie WELIREG nicht zur Behandlung des von Hippel-Lindau-Syndroms ein, wenn Sie schwanger sind.

Wenn Sie schwanger sind und eine Behandlung des Nierenzellkarzinoms benötigen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Anwendung von WELIREG.

WELIREG kann dem Baby schaden und eine Fehlgeburt verursachen. Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Ihr Arzt wird einen Schwangerschaftstest durchführen, bevor Sie mit der Einnahme von WELIREG beginnen.

Während Sie WELIREG einnehmen, dürfen Sie nicht schwanger werden.

Frauen im gebärfähigen Alter:

- Verhütungsmethoden, die Hormone enthalten – wie Antibabypillen, Injektionen oder transdermale Pflaster – wirken möglicherweise nicht so gut, wenn Sie WELIREG einnehmen.
- Während Sie WELIREG einnehmen und für mindestens 1 Woche nach Ihrer letzten Dosis
 - müssen Sie eine wirksame Form der nicht-hormonellen Empfängnisverhütung (Kontrazeption) anwenden oder
 - Ihr männlicher Partner muss ein Kondom anwenden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker über geeignete Verhütungsmethoden, die Sie anwenden können, während Sie WELIREG einnehmen.

Fruchtbarkeit

WELIREG kann bei Männern und Frauen Fruchtbarkeitsprobleme verursachen, die Ihre Fähigkeit, Kinder zu zeugen/zu bekommen, beeinträchtigen können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie diesbezüglich Bedenken haben.

Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie stillen oder stillen möchten.

Es ist nicht bekannt, ob WELIREG in Ihre Muttermilch übergeht. Es kann Ihrem Baby schaden, wenn Sie dieses Arzneimittel in der Stillzeit einnehmen. Sie und Ihr Arzt sollten gemeinsam entscheiden, ob Sie WELIREG einnehmen oder ob Sie stillen, tun Sie nicht beides gleichzeitig. Wenn Sie mit dem Stillen beginnen möchten, warten Sie mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis WELIREG, bevor Sie damit beginnen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie WELIREG einnehmen, könnten Sie sich schwindelig oder müde fühlen. Führen Sie in diesem Fall kein Fahrzeug und bedienen Sie so lange keine Maschinen, bis Sie sich nicht mehr schwindelig oder müde fühlen.

WELIREG enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist WELIREG einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt

- Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 120 mg. Nehmen Sie drei Tabletten à 40 mg einmal täglich ein, jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit.
- Ihr Arzt kann Ihre Dosis verringern oder die Behandlung vorübergehend oder dauerhaft absetzen, falls bestimmte Nebenwirkungen auftreten, wenn Sie WELIREG einnehmen (siehe Abschnitt 4).

Wie sind die Tabletten einzunehmen?

Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen – zerteilen Sie sie nicht. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel wirkt, wenn die Tabletten nicht ganz sind.

Sie können WELIREG unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von WELIREG eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich an einen Arzt oder ein Krankenhaus.

Wenn Sie die Einnahme von WELIREG vergessen haben

Wenn Sie die gewohnte Einnahmezeit von WELIREG versäumt haben, holen Sie die Einnahme so bald wie möglich am selben Tag nach. Am nächsten Tag nehmen Sie WELIREG wie gewohnt ein.

Nehmen Sie keine zusätzlichen Tabletten ein, wenn Sie nach der Einnahme von WELIREG erbrechen, sondern nehmen Sie WELIREG am nächsten Tag wie gewohnt ein.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

WELIREG kann die folgenden, möglicherweise schwerwiegenden Nebenwirkungen verursachen (siehe Abschnitt 2):

- verringerte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie) (sehr häufig, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- niedriger Sauerstoffgehalt in Ihrem Blut (Hypoxie) (sehr häufig, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Atembeschwerden (Dyspnoe) (sehr häufig, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- Ermüdung (Fatigue)
- blasse Haut
- Kurzatmigkeit
- Atembeschwerden
- Schmerzen in der Brust
- Herzrasen
- oder Schwindelgefühl

Wenn die Anzahl der roten Blutkörperchen in Ihrem Blut zu niedrig ist, benötigen Sie möglicherweise eine Bluttransfusion. Wenn die Sauerstoffsättigung in Ihrem Blut zu niedrig ist, benötigen Sie möglicherweise Sauerstoffzufuhr.

Ihr Arzt wird vor und während Ihrer Behandlung mit WELIREG Blutuntersuchungen durchführen, um die Anzahl der roten Blutkörperchen und den Sauerstoffgehalt in Ihrem Blut zu bestimmen.

Andere Nebenwirkungen, die auftreten können:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Ermüdung (Fatigue)
- Schwindelgefühl
- Unwohlsein (Übelkeit)
- Blutung (Hämorrhagien) (einschließlich Blutungen in Ihrem Gehirn und Rückenmark, wenn Sie Hämangioblastome des Zentralnervensystems haben, die im Zusammenhang mit dem von Hippel-Lindau-Syndrom stehen)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Gewichtszunahme

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der oben aufgeführten Nebenwirkungen bemerken.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist WELIREG aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist oder Anzeichen einer Manipulation aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was WELIREG enthält

- Der Wirkstoff ist: Belzutifan. Jede Filmtablette enthält 40 mg Belzutifan.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Croscarmellose-Natrium (E468) (siehe „WELIREG enthält Natrium“ in Abschnitt 2), Hypromelloseacetatsuccinat, Magnesiumstearat (E470b), Mannitol (E421), Mikrokristalline Cellulose (E460) und Hochdisperses Siliciumdioxid (E551). Der Filmüberzug enthält Indigocarmin-Aluminiumlack (E132), Macrogol (E1521), Poly(vinylalkohol) (E1203), Talk (E553b) und Titandioxid (E171).

Wie WELIREG aussieht und Inhalt der Packung

WELIREG ist eine blaue, ovale Filmtablette mit der Prägung „177“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite. WELIREG ist in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen erhältlich. Jede Packung enthält 90 (drei Umkartons mit je 30) Filmtabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
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)
dpoccyprus@msd.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@msd.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.