

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

WELIREG 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μπελζουτιφάνης.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).
Μπλε, οβάλ δισκίο, περίπου 13 x 8 mm, χαραγμένο με τη σήμανση “177” στην μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC)

Το WELIREG ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για την θεραπεία ενήλικων ασθενών με προχωρημένο διανογκυτταρικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα που εμφανίζει εξέλιξη έπειτα από δύο ή περισσότερες γραμμές θεραπείας που περιλάμβαναν έναν PD-(L)1 αναστολέα και τουλάχιστον δύο VEGF στοχευμένες θεραπείες.

Όγκοι σχετιζόμενοι με την νόσο von Hippel-Lindau (VHL)

Το WELIREG ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για την θεραπεία της νόσου von Hippel-Lindau σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι χρειάζονται θεραπεία για το σχετιζόμενο, εντοπισμένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC), τα αιμαγγειοβλαστώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), ή τους παγκρεατικούς νευροενδοκρινείς όγκους (pNET), και για τους οποίους οι τοπικές διαδικασίες είναι ακατάλληλες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ειδικό ιατρό με εμπειρία στην θεραπεία του καρκίνου.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του WELIREG είναι 120 mg μπελζουτιφάνης (τρία δισκία των 40 mg) χορηγούμενα μία φορά ημερησίως, την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται έως την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Παραλειφθείσα δόση

Εάν μια δόση του WELIREG παραλειφθεί, μπορεί να ληφθεί όσο το δυνατόν συντομότερα την ίδια ημέρα. Η κανονική ημερήσια δόση μπορεί να ληφθεί την επόμενη ημέρα. Επιπλέον δισκία δεν πρέπει να λαμβάνονται για να καλυφθεί η παραλειφθείσα δόση.

Εάν εμφανιστεί έμετος οποιαδήποτε στιγμή μετά την λήψη του WELIREG, μια άλλη δόση δεν θα πρέπει να ληφθεί. Η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί την επόμενη ημέρα.

Τροποποιήσεις δόσης

Οι τροποποιήσεις δόσης του WELIREG για τις ανεπιθύμητες ενέργειες συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα*	Τροποποιήσεις δόσης
Αναιμία (βλ. παράγραφο 4.4)	Βαθμού 3 (αιμοσφαιρίνη < 8 g/dl, < 4,9 mmol/l, < 80 g/l, ενδείκνυται μετάγγιση)	- Αναστολή μέχρι να επιλυθεί σε ≤ Βαθμού 2 - Συνεχίστε στην ίδια ή σε μειωμένη δόση (μειώστε κατά 40 mg), εξετάστε την διακοπή ανάλογα με την σοβαρότητα και την επιμονή της αναιμίας
	Βαθμού 4 (απειλητικές για τη ζωή συνέπειες ή ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση)	- Αναστολή μέχρι να επιλυθεί σε ≤ Βαθμού 2 - Συνεχίστε σε μια μειωμένη δόση (μειώστε κατά 40 mg), ή διακόψτε οριστικά επί υποτροπής Βαθμού 4
Υποξία (βλ. παράγραφο 4.4)	Βαθμού 3 ασυμπτωματική (μειωμένος κορεσμός οξυγόνου σε ανάπνοση [πχ. παλμικό οξύμετρο < 88 % ή Pa O ₂ ≤ 55 mm Hg])	- Δυνατότητα συνέχισης ή αναστολής μέχρι να επιλυθεί σε ≤ Βαθμού 2 - Συνεχίστε σε μειωμένη δόση (μειώστε κατά 40 mg) ή διακόψτε ανάλογα με την σοβαρότητα και την επιμονή της υποξίας
	Βαθμού 3 συμπτωματική (μειωμένος κορεσμός οξυγόνου σε ανάπνοση [πχ., παλμικό οξύμετρο < 88% ή Pa O ₂ ≤ 55 mm Hg])	- Αναστολή μέχρι να επιλυθεί σε ≤ Βαθμού 2 - Συνεχίστε σε μειωμένη δόση (μειώστε κατά 40 mg) ή διακόψτε ανάλογα με την σοβαρότητα και την επιμονή της υποξίας
	Βαθμού 4 (απειλητική για τη	Οριστική διακοπή

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα*	Τροποποιήσεις δόσης
	ζωή απόφραξη των αεραγωγών, απαραίτητη επείγουσα παρέμβαση [πχ., τραχειοτομή ή διασωλήνωση])	
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8)	Βαθμού 3	• Αναστολή της δόσης μέχρι να επιλυθεί σε ≤ Βαθμού 2 • Εξετάστε την συνέχιση σε μία μειωμένη δόση (μειώστε κατά 40 mg) ανάλογα με την σοβαρότητα και την επιμονή • Οριστική διακοπή επί υποτροπής Βαθμού 3
	Βαθμού 4	• Οριστική διακοπή

* Με βάση τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI CTCAE), version 5.0

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (ολική χολερυθρίνη ≤ ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) > ULN ή ολική χολερυθρίνη > 1 έως 1.5 x ULN και οποιαδήποτε AST) ή μέτρια (ολική χολερυθρίνη εντός του εύρους > 1.5 x ULN και ≤ 3 x ULN και οποιαδήποτε AST ή Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία. Η μπελζουτιφάνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το WELIREG είναι για από στόματος χρήση.

Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και μπορεί να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία δεν θα πρέπει να χωρίζονται, να συνθλίβονται ή να μασώνται, καθώς δεν είναι γνωστό αν αυτό επηρεάζει την απορρόφηση της μπελζουτιφάνης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση σε ασθενείς με όγκους σχετιζόμενους με την VHL νόσο (βλ.παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αναιμία

Αναιμία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν μελζουτιφάνη σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αναιμία πριν την έναρξη και περιοδικά καθ' όλη την διάρκεια θεραπείας με μελζουτιφάνη. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν αναιμία Βαθμού 3, η μελζουτιφάνη θα πρέπει να αναστέλλεται και οι ασθενείς να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις συνήθεις ιατρικές πρακτικές, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης παράγοντα διέγερσης ερυθροποιητίνης (ESA) μέχρι να επιλυθεί σε $\leq$ Βαθμού 2 (βλ. τις πληροφορίες συνταγογράφησης των ESAs για περισσότερες λεπτομέρειες). Για την υποτροπιάζουσα αναιμία Βαθμού 3, η μελζουτιφάνη θα πρέπει να διακόπτεται. Για ασθενείς που αναπτύσσουν αναιμία Βαθμού 4, η μελζουτιφάνη θα πρέπει να αναστέλλεται και να διακόπτεται οριστικά για την υποτροπιάζουσα αναιμία Βαθμού 4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Υποξία

Υποξία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν μελζουτιφάνη σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κορεσμό οξυγόνου με παλμική οξυμετρία πριν από την έναρξη και περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με μελζουτιφάνη. Για την ασυμπτωματική υποξία Βαθμού 3, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η παροχή συμπληρωματικού οξυγόνου και η συνέχιση ή η αναστολή της θεραπείας. Εάν ανασταλεί, η μελζουτιφάνη θα πρέπει να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση. Για ασθενείς που έχουν συμπτωματική υποξία Βαθμού 3, η μελζουτιφάνη θα πρέπει να διακοπεί, η υποξία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί και η μελζουτιφάνη θα πρέπει να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση. Εάν η συμπτωματική υποξία συνεχίσει να εμφανίζεται, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Για υποξία Βαθμού 4, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Εμβρυοτοξικότητα: Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η μελζουτιφάνη μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της εμβρυϊκής απώλειας, στους ανθρώπους (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

Η κατάσταση κύησης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επαληθεύεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με μελζουτιφάνη.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν εξαιρετικά αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μελζουτιφάνη και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση λόγω του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6).

Αιμορραγία ΚΝΣ σε ασθενείς με σχετιζόμενα με την νόσο VHL αιμαγγειοβλαστώματα του ΚΝΣ (CNS-HB)

Αιμορραγία του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας έκβασης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σχετιζόμενα με την νόσο VHL CNS-HB. Οι ιατροί θα πρέπει να προσέχουν για συμπτώματα ή σημεία αιμορραγίας του ΚΝΣ σε ασθενείς με σχετιζόμενα με την νόσο VHL CNS-HB, που λαμβάνουν αγωγή με μελζουτιφάνη.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νάτριο ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

In vitro και φαρμακογονιδιωματικές μελέτες δείχνουν ότι η μελζουτιφάνη μεταβολίζεται από το UGT2B17 και το CYP219, και ότι η μελζουτιφάνη επάγει το CYP3A4 με έναν εξαρτώμενο από την συγκέντρωση τρόπο.

Επιδράσεις της μελζουτιφάνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Συγχορήγηση της μελζουτιφάνης με CYP3A4 υποστρώματα, συμπεριλαμβανομένων των ορμονικών αντισυλληπτικών, μειώνει τις συγκεντρώσεις των CYP3A4 υποστρωμάτων, γεγονός που μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα αυτών των υποστρωμάτων. Το μέγεθος αυτής της μείωσης μπορεί να είναι περισσότερο έκδηλο σε ασθενείς που είναι διπλά φτωχοί UBT2B17 και CYP2C19 μεταβολιστές (βλ. παράγραφο 5.2). Η συγχορήγηση της μελζουτιφάνης με ευαίσθητα CYP3A4 υποστρώματα, για τα οποία ελάχιστη μείωση στην συγκέντρωση μπορεί να οδηγήσει σε θεραπευτικές αποτυχίες των υποστρωμάτων, θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, αυξήστε την δόση των ευαίσθητων CYP3A4 υποστρωμάτων σύμφωνα με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Η συγχορήγηση της μελζουτιφάνης με ορμονικά αντισυλληπτικά μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6), ή σε μία αύξηση στην αιμορραγία εκ διαφυγής. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να καθοδηγούνται στην χρήση μιας εναλλακτικής μη ορμονικής μεθόδου αντισύλληψης ή να ζητούν από τον σύντροφό τους να χρησιμοποιεί ένα προφυλακτικό κατά την διάρκεια θεραπείας με μελζουτιφάνη.

Σε μία κλινική μελέτη, η επαναλαμβανόμενη χορήγηση 120 mg μελζουτιφάνης ημερησίως οδήγησε σε μία 40 % μείωση της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της μιδαζολάμης, μία επίδραση σε συμφωνία με έναν ασθενή CYP3A4 επαγωγέα. Η χορήγηση μελζουτιφάνης μπορεί να οδηγήσει σε μέτρια CYP3A4 επαγωγή σε ασθενείς που έχουν υψηλότερες εκθέσεις μελζουτιφάνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2).

Με βάση *in vitro* δεδομένα, αναστολή του MATE2-K από τη μελζουτιφάνη αναμένεται σε κλινικά σχετικές εκθέσεις, και η αναστολή του MATE1 δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η μελζουτιφάνη είναι ένας CYP2B6 και CYP2C8 επαγωγέας *in vitro*. *In vivo* διευρευνήσεις δεν έχουν διεξαχθεί. Η συγχορήγηση με μελζουτιφάνη μπορεί να οδηγήσει σε μία κλινικά σχετική μείωση της συγκέντρωσης των ευαίσθητων CYP2B6 ή/και CYP2C8 υποστρωμάτων στο πλάσμα.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην μελζουτιφάνη

Συγχορήγηση της μελζουτιφάνης με αναστολείς του UGT2B17 ή του CYP2C19 αυξάνει τις εκθέσεις της μελζουτιφάνης στο πλάσμα, που μπορεί να αυξήσει την συχνότητα εμφάνισης και την σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της μελζουτιφάνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αναιμία και υποξία και η δόση της μελζουτιφάνης θα πρέπει να μειωθεί όπως συνιστάται.

Επιδράσεις ισχυρών CYP2C19 επαγωγέων στην έκθεση της μελζουτιφάνης δεν έχουν ακόμα μελετηθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/ Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η κατάσταση κύησης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επαληθεύεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με μπελζουτιφάνη.

Η μπελζουτιφάνη μπορεί να προκαλέσει εμβρυική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της εμβρυικής απώλειας όταν χορηγείται σε μια έγκυο γυναίκα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο σε ένα έμβρυο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν μία εξαιρετικά αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά την θεραπεία με μπελζουτιφάνη και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση. Η χρήση της μπελζουτιφάνης μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να καθοδηγούνται στην χρήση μιας εναλλακτικής μη ορμονικής μεθόδου αντισύλληψης ή να ζητούν από τον σύντροφό τους να χρησιμοποιεί ένα προφυλακτικό κατά την διάρκεια θεραπείας με μπελζουτιφάνη (βλ παράγραφο 4.5).

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μπελζουτιφάνης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα

Η μπελζουτιφάνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί αγωγή με μπελζουτιφάνη.

Όγκοι σχετιζόμενοι με την νόσο Von Hippel-Lindau (VHL)

Η μπελζουτιφάνη αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν προκύψει κύηση κατά τη θεραπεία με μπελζουτιφάνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την παρουσία της μπελζουτιφάνης ή των μεταβολιτών της στο ανθρώπινο γάλα, την επίδραση τους στο παιδί που θηλάζει, ή στην παραγωγή γάλακτος. Λόγω της πιθανότητας για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά που θηλάζουν, οι γυναίκες θα πρέπει να καθοδηγούνται να μην θηλάζουν κατά την διάρκεια της θεραπείας με μπελζουτιφάνη και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Με βάση τα ευρήματα σε ζώα, η μπελζουτιφάνη μπορεί να βλάψει την γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο 5.3). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για αυτόν τον πιθανό κίνδυνο. Η αναστρεψιμότητα αυτής της επίδρασης στην γονιμότητα δεν είναι γνωστή.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μπελζουτιφάνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ζάλη και κόπωση μπορεί να εμφανιστούν μετά την χορήγηση της μπελζουτιφάνης (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να μην οδηγούν και χειρίζονται μηχανήματα, μέχρι να είναι εύλογα βέβαιοι ότι η θεραπεία με μπελζουτιφάνη δεν τους επηρεάζει αρνητικά.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια της μελζουτιφάνης έχει αξιολογηθεί σε 576 ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους και σχετιζόμενους με την νόσο VHL εντοπισμένους όγκους που έλαβαν 120 mg μελζουτιφάνης μία φορά ημερησίως σε κλινικές μελέτες. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στην μελζουτιφάνη ήταν 9,2 μήνες (εύρος 0,1 έως 55,4 μήνες).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την αγωγή με μελζουτιφάνη ήταν αναιμία (84,2 %), κόπωση (42,7 %), ναυτία (24,1 %), δύσπνοια (21,4 %), ζάλη (17,9 % %) και υποξία (16,3 %).

Οι πιο συχνές Βαθμού 3 ή 4 ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναιμία (28,8 %) και υποξία (12,2 %). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υποξία (7,1 %), αναιμία (4,7 %) και δύσπνοια (1,2 %).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή δόσης της μελζουτιφάνης ήταν αναιμία (7,1 %), υποξία (5,4 %), κόπωση (2,6 %), ναυτία (2,4 %), δύσπνοια (1,7 %) και ζάλη (1,6 %). Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μείωση δόσης της μελζουτιφάνης ήταν υποξία (6,3 %), αναιμία (3,8 %), και κόπωση (1,7 %). Η πιο κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της αγωγής της μελζουτιφάνης ήταν η υποξία (1,4 %).

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη συγκεντρωτική συλλογή δεδομένων για τους ασθενείς που έλαβαν μελζουτιφάνη (n=576) ή που αναφέρθηκαν από την χρήση μετά την κυκλοφορία παρατίθενται στον Πίνακα 2. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν μελζουτιφάνη*

Κατηγορία Οργανικό Σύστημα	Όλων των βαθμών	Βαθμού 3 – 4
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		
Αναιμία [†]	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Ζάλη	Πολύ συχνή	-
Αγγειακές διαταραχές		
Αιμορραγία ^{‡#}	Πολύ συχνή	Συχνή
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου		
Δύσπνοια	Πολύ συχνή	Συχνή
Υποξία	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Γαστρεντερικές διαταραχές		
Ναυτία	Πολύ συχνή	Όχι συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		

Κόπωση	Πολύ συχνή	Συχνή
Διερευνήσεις		
Αυξημένο σωματικό βάρος	Συχνή	Συχνή

*Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 μπορεί να περιλαμβάνουν συνεισφορές από την υποκείμενη νόσο.

†Η αναιμία περιλαμβάνει την αναιμία και την μειωμένη αιμοσφαιρίνη.

‡ Περιλαμβάνει διαφορετικά συμβάντα αιμορραγίας από διαφορετικά σημεία που δεν αναφέρονται μεμονωμένα. Οι όροι για την αιμορραγία που εμφανίστηκαν σε 5 ή περισσότερους ασθενείς που έλαβαν μελζουτιφάνη ήταν: αιματουρία, αιμόπτυση, σύγχυση και επίσταξη (οποιοδήποτε βαθμού), και αιματουρία (βαθμών 3-4).

#Συμπεριλαμβάνει αιμορραγία του ΚΝΣ (παρατηρήθηκε μία θανατηφόρα περίπτωση) (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αναιμία (βλ. παράγραφο 4.4)

Αναιμία παρουσιάστηκε στο 83 % των ασθενών με προχωρημένο RCC που έλαβαν μελζουτιφάνη, 32 % είχαν Βαθμού 3 και 0,5 % είχαν Βαθμού 4 αναιμία. Η διάμεση περίοδος έναρξης της αναιμίας ήταν 29 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 27 μήνες). Από τους ασθενείς με αναιμία, 22 % έλαβαν μόνο μεταγγίσεις, 20 % των ασθενών έλαβαν μόνο ESAs και 14 % έλαβαν και μετάγγιση και ESAs. Ο διάμεσος αριθμός δόσεων ESA που χορηγήθηκε στους ασθενείς ήταν 6,5 (εύρος: 1-87). Οι ασθενείς έλαβαν έναν ESA με βάση τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και την κρίση του ιατρού (βλ. παράγραφο 5.1).

Αναιμία εμφανίστηκε στο 90,2 % των ασθενών με σχετιζόμενους με την νόσο VHL όγκους που έλαβαν μελζουτιφάνη, 11,5 % των ασθενών είχαν Βαθμού 3 αναιμία. Η διάμεση περίοδος έναρξης συμβάντων αναιμίας όλων των Βαθμών ήταν 30 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 8 μήνες). Από τους ασθενείς με αναιμία, 1,8 % έλαβαν μόνο μεταγγίσεις, 16,4 % έλαβαν μόνο ESAs και 9,1 % έλαβαν και μετάγγιση και ESAs. Ο διάμεσος αριθμός δόσεων ESA που χορηγήθηκε στους ασθενείς ήταν 5 (εύρος: 1-35). Οι ασθενείς έλαβαν έναν ESA με βάση τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και την κρίση του ιατρού (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συχνότητα εμφάνισης της αναιμίας Βαθμού 3 αυξήθηκε σε υψηλότερη έκθεση σε μελζουτιφάνη σε ασθενείς με επίπεδα αιμοσφαιρίνης κατά την έναρξη < 12 g/dl (βλ. παράγραφο 4.4).

Υποξία (βλ. παράγραφο 4.4)

Υποξία παρουσιάστηκε στο 15 % των ασθενών με προχωρημένο RCC που έλαβαν μελζουτιφάνη και 10 % των ασθενών είχαν υποξία Βαθμού 3 και 0,3 % των ασθενών είχαν υποξία Βαθμού 4. Από τους ασθενείς με υποξία, 70 % έλαβαν οξυγονοθεραπεία. Η διάμεση περίοδος έναρξης της υποξίας ήταν 31 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 21 μήνες).

Υποξία (Βαθμού 3) αναφέρθηκε σε 1,6 % των ασθενών με σχετιζόμενους με την νόσο VHL όγκους που έλαβαν μελζουτιφάνη. Ο χρόνος για την έναρξη της υποξίας ήταν 56 ημέρες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία μελζουτιφάνης. Σε περιπτώσεις πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας, εάν απαιτείται, διακόψτε τη μελζουτιφάνη και εφαρμόστε υποστηρικτική φροντίδα. Η υψηλότερη δόση μελζουτιφάνης που μελετήθηκε κλινικά ήταν 240 mg συνολικής ημερήσιας δόσης (120 mg δύο φορές ημερησίως ή 240 mg μία φορά

ημερησίως). Υποξία Βαθμού 3 εμφανίστηκε στα 120 mg δυο φορές ημερησίως και θρομβοπενία Βαθμού 4 εμφανίστηκε στα 240 mg μία φορά ημερησίως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες. Κωδικός ATC: L01XX74

Μηχανισμός δράσης

Η μπελζουτιφάνη είναι ένας αναστολέας του μεταγραφικού επαγόμενου από την υποξία παράγοντα 2 άλφα (HIF-2α). Υπό κανονικά επίπεδα οξυγόνου, ο HIF-2α στοχεύεται για αποικοδόμηση από την πρωτεΐνη VHL. Η δυσλειτουργία της πρωτεΐνης VHL έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση του HIF-2α. Κατά συνέπεια, ο HIF-2α μετατοπίζεται στον πυρήνα και ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την αγγειογένεση και την ανάπτυξη όγκου. Η μπελζουτιφάνη προσδένεται στον HIF-2α και σε συνθήκες υποξίας ή δυσλειτουργίας της VHL πρωτεϊνικής λειτουργίας, η μπελζουτιφάνη αναστέλλει την HIF-2α-HIF-1β αλληλεπίδραση, οδηγώντας σε μειωμένη μεταγραφή και έκφραση των γονιδίων-στόχων του HIF-2α.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Τα επίπεδα της κυκλοφορούσας στο πλάσμα ερυθροποιητίνης (EPO) παρακολουθούνταν σε ασθενείς ως ένας φαρμακοδυναμικός δείκτης της αναστολής του HIF-2α. Μειώσεις στην EPO παρατηρήθηκαν ότι εξαρτώνται από την δόση/έκθεση και έδειξαν ένα φαινόμενο κατωφλιού στην μείωση, σε εκθέσεις που επιτεύχθηκαν με δόσεις πάνω από 120 mg μία φορά ημερησίως. Η μέγιστη καταστολή της EPO εμφανίστηκε έπειτα από 2 εβδομάδες διαδοχικής δόσης μπελζουτιφάνης (μέση ποσοστιαία μείωση από την αρχική τιμή κατά περίπου 60 %). Ο μέσες τιμές των επιπέδων EPO σταδιακά επέστρεψαν στις αρχικές τιμές μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας.

Στην συνιστώμενη δόση (120 mg μία φορά ημερησίως) για την μπελζουτιφάνη, δεν υπήρχαν κλινικά σχετικές επιδράσεις στο διάστημα QTc.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Κλινική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC)

Η αποτελεσματικότητα της μπελζουτιφάνης αξιολογήθηκε στην LITESPARK-005, μια ανοικτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη, ενεργά ελεγχόμενη Φάσης 3 κλινική μελέτη που συνέκρινε την μπελζουτιφάνη με το εβερόλιμους σε 746 ασθενείς με μη εξαιρέσιμο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό διαυγοκυτταρικό RCC το οποίο έχει εξελιχθεί έπειτα από θεραπείες με αναστολείς του σημείου ελέγχου PD-1/L1 και στοχευμένες θεραπείες VEGF υποδοχέα είτε σε σειρά είτε σε συνδυασμό. Οι ασθενείς θα μπορούσαν να έχουν λάβει έως 3 προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα και θα πρέπει να έχουν μετρήσιμη νόσο σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1. Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με υποξία, ενεργές μεταστάσεις του ΚΝΣ και κλινικά σημαντική καρδιακή νόσο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία 1:1 αναλογία να λάβουν 120 mg μπελζουτιφάνης ή 10 mg εβερόλιμους από του στόματος μία φορά ημερησίως. Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση τις κατηγορίες κινδύνου της Διεθνούς Κοινοπραξίας Βάσης Δεδομένων του Μεταστατικού RCC (IMDC) (ευνοϊκή έναντι ενδιάμεσης έναντι φτωχής) και του αριθμού των προηγούμενων στοχευμένων θεραπειών του VEGF υποδοχέα (1 έναντι 2-3).

Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ακτινολογικά την Εβδομάδα 9 από την ημερομηνία τυχαιοποίησης, και έπειτα κάθε 8 εβδομάδες έως την Εβδομάδα 49, και στην συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες

Μεταξύ των 746 ασθενών στην LITESPARK-005, 369 ασθενείς είχαν λάβει δύο ή περισσότερες γραμμές θεραπείας που περιλάμβαναν έναν PD-(L)1 αναστολέα και τουλάχιστον δύο VEGF στοχευμένες θεραπείες. Τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη αυτών των ασθενών ήταν: διάμεση ηλικία 63 ετών (εύρος: 33 έως 82 ετών) 40 % ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, 11 % ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερης, 79 % άνδρες, 78 % Λευκοί, 12 % Ασιάτες, 1 % Μαύροι ή Αφροαμερικανοί, 42 % με κατάσταση λειτουργικότητας ECOG 0 και 56 % με κατάσταση λειτουργικότητας ECOG 1. Προηγούμενες γραμμές θεραπειών: 17 % των ασθενών είχαν 2 , 81 % είχαν 3 και 2 % είχαν 4 προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Η κατανομή των ασθενών κατά τις IMDC κατηγορίες κινδύνου ήταν 22 % ευνοϊκή, 66 % ενδιάμεση, και 12 % φτωχή.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) που μετρήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα RECIST v1.1, και η συνολική επιβίωση (OS). Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας συμπεριλάμβαναν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και την διάρκεια ανταπόκρισης (DOR) μέσω της BICR με χρήση των RECIST v1.1. Στον συνολικό πληθυσμό, η μελέτη επέδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις των PFS (HR: 0,75 [95% CI 0,63, 0,90], Τιμή-p 0,00077) και ORR (21,9 % έναντι 3,5 %, Τιμή-p < 0,00001) σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην μπελζουτιφάνη σε σύγκριση με το εβερόλιμους σε μία προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση (διάμεση περίοδος παρακολούθησης των 13,5 μηνών [εύρος: 0,2 έως 31,8 μήνες]).

Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας στην υπο-ομάδα των ασθενών που έλαβαν δύο ή περισσότερες γραμμές θεραπείας που περιλάμβαναν έναν PD-(L)1 αναστολέα και τουλάχιστον δύο VEGF στοχευμένες θεραπείες στην LITESPARK-005. Οι καμπύλες KM για τις PFS και OS παρουσιάζονται στα Σχήματα 1 και 2.

Πίνακας 3: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην LITESPARK-005 για τους ασθενείς που έλαβαν δύο ή περισσότερες γραμμές θεραπείας που περιλάμβαναν έναν PD-(L)1 αναστολέα και τουλάχιστον δύο VEGF στοχευμένες θεραπείες

Καταληκτικό σημείο	Μπελζουτιφάνη n=187	Εβερόλιμους n=182
PFS*		
Αριθμός συμβάντων, n (%)	127 (67,9 %)	130 (71,4 %)
Διάμεση [†] PFS σε μήνες (95 % CI)	4,6 (3,5, 7,3)	5,4 (3,8, 6,5)
Σχετικός κίνδυνος [‡] (95 % CI)	0,73 (0,57, 0,94)	
OS[†]		
Αριθμός συμβάντων, n (%)	128 (68,1 %)	125 (68,7 %)
Διάμεση [†] OS σε μήνες (95 % CI)	21,8 (17,4, 25,8)	18,1 (14,2, 23,9)
Σχετικός κίνδυνος [‡] (95 % CI)	0,94 (0,74, 1,21)	
ORR* % (95 % CI)	24,1 % (18,1, 30,8)	3,3% (1,2, 7,0)
Πλήρης ανταπόκριση, n (%)	5 (2,7 %)	0 (0 %)
Μερική ανταπόκριση, n (%)	40 (21,4 %)	6 (3,3 %)
Διάρκεια ανταπόκρισης*		
Διάρκεση τιμές σε μήνες (εύρος)	ΔΕ (1,9+, 23,1+)	17,2 (3,8, 17,2)

* Με βάση την πρώτη προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση (διάμεση περίοδος παρακολούθησης των 13,2 μηνών), όπως εκτιμήθηκε μέσω BICR.

[†] Από τη μέθοδο ορίου του προϊόντος (Kaplan-Meier) για λογοκριμένα δεδομένα.

[‡] Με βάση το μοντέλο παλινδρόμησης Cox.

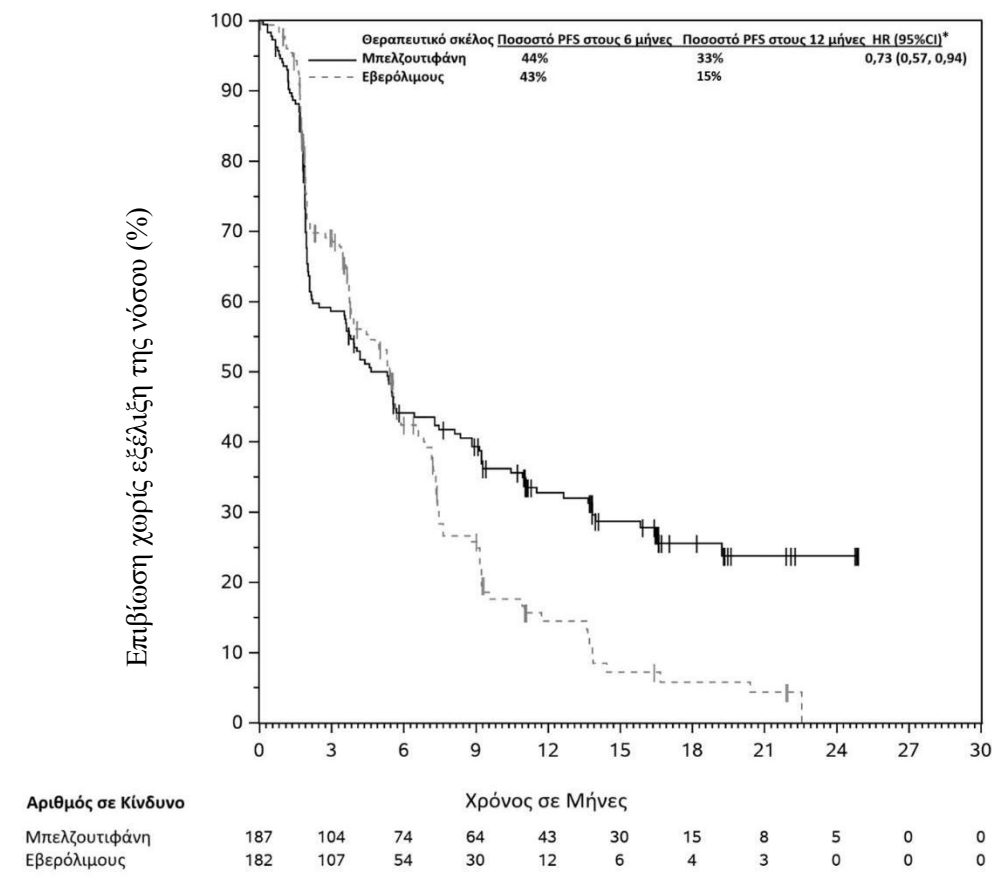
[†] Με βάση την τελική ανάλυση (διάμεση περίοδος παρακολούθησης των 18,9 μηνών).

+ Υποδηλώνει συνεχιζόμενη ανταπόκριση

ΔΕ = Δεν επιτεύχθηκε

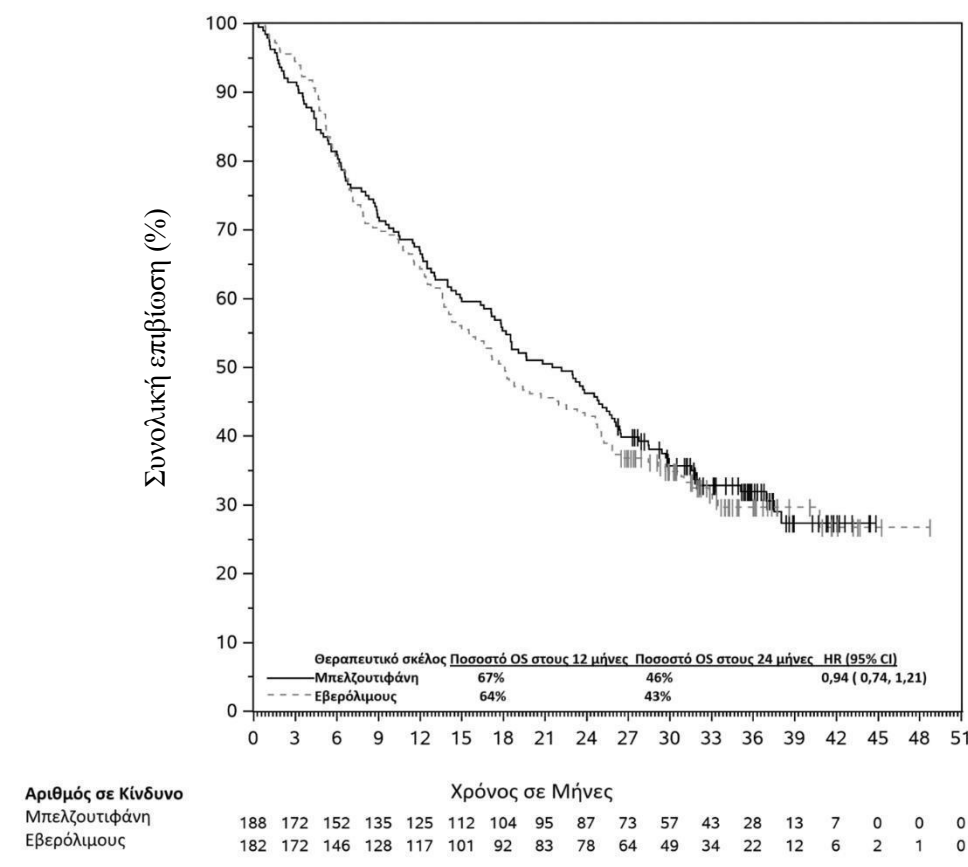
Η διάμεση περίοδος ανταπόκρισης (TTR) ήταν 3,7 μήνες (εύρος:1,7 - 16,6) στο σκέλος της μελζουτιφάνης και 3,0 μήνες (εύρος:1,8- 5,4) στο σκέλος του εβερόλιμους (διάμεση περίοδος παρακολούθησης των 13,5 μηνών), στην υπο-ομάδα των ασθενών που έλαβαν δύο ή περισσότερες γραμμές θεραπείας που περιλάμβαναν έναν PD-L(1) αναστολέα και τουλάχιστον δύο VEGF στοχευμένες θεραπείες στην LITESPARK-005.

Σχήμα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επίβιωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην LITESPARK-005 για ασθενείς που έλαβαν δύο ή περισσότερες γραμμές θεραπείας που περιλάμβαναν έναν PD-(L)1 αναστολέα και τουλάχιστον δύο VEGF στοχευμένες θεραπείες*



*Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των 13,2 μηνών

Σχήμα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier για την συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην LITESPARK-005 για ασθενείς που έλαβαν δύο ή περισσότερες γραμμές θεραπείας που περιλάμβαναν έναν PD-(L)1 αναστολέα και τουλάχιστον δύο VEGF στοχευμένες θεραπείες*



*Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των 18,9 μηνών

Κλινική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με όγκους σχετιζόμενους με την νόσο von Hippel-Lindau (VHL)

Η αποτελεσματικότητα της μπελζουτιφάνης αξιολογήθηκε στην LITESPARK-004, μία ανοικτής επισήμανσης Φάσης 2 κλινική μελέτη σε 61 ασθενείς με νόσο VHL που είχαν τουλάχιστον έναν μετρήσιμο συμπαγή όγκο (όπως οριστήκε από τα RECIST v1.1) εντοπισμένο στον νεφρό και που δεν απαιτούσε άμεση χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς μπορούσαν επίσης να έχουν άλλους όγκους, σχετιζόμενους με την VHL νόσο όπως αιμαγγειοβλαστώματα του ΚΝΣ και pNETs. Οι ασθενείς έλαβαν μπελζουτιφάνη σε μία δόση των 120 mg μία φορά ημερησίως. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ακτινολογικά περίπου 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής και κάθε 12 εβδομάδες στην συνέχεια. Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εξέλιξη της νόσου ή την μη αποδεκτή τοξικότητα. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν μία ECOG PS του 0 ή 1. Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς που είχαν οποιαδήποτε ένδειξη μεταστατικής νόσου, είτε RCC είτε άλλων σχετιζόμενων με την νόσο VHL όγκων, μία άμεση ανάγκη για χειρουργική επέμβαση για θεραπεία του όγκου, οποιαδήποτε σοβαρή χειρουργική επέμβαση που ολοκληρώθηκε εντός 4 εβδομάδων πριν την ένταξη στην μελέτη, οποιοδήποτε σοβαρό καρδιαγγειακό συμβάν εντός 6 μηνών πριν από την χορήγηση του φαρμάκου της μελέτης, ή προηγούμενες συστηματικές θεραπείες για RCC σχετιζόμενο με την νόσο VHL.

Μεταξύ των 61 ασθενών που εντάχθηκαν στην LITESPARK-004, τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού ήταν: διάμεση ηλικία των 41 ετών, 3,3 % ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, 52,5 % άνδρες, 90,2 % Λευκοί, και 82,0 % είχαν μία ECOG PS του 0 και 16,4 % είχαν ECOG PS του 1. Εβδομήντα επτά τοις εκατό των ασθενών είχαν προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις

για RCC. Άλλοι σχετιζόμενοι με την νόσο VHL όγκοι σε ασθενείς περιλάμβαναν παγκρεατικές αλλοιώσεις (100,0 %) εκ των οποίων 36, 1% ήταν παγκρεατικοί νευροενδοκρινείς όγκοι, αιμαγγειοβλαστώματα του ΚΝΣ (82,0 %) και αγγειώματα αμφιβληστροειδούς (19,7 %).

Το πρωτεύον σημείο έκβασης της αποτελεσματικότητας για την θεραπεία του RCC που σχετίζεται με την VHL νόσο ήταν το ORR το οποίο εκτιμήθηκε μέσω ακτινολογικής εκτίμησης χρησιμοποιώντας τα RECIST v1.1 όπως αξιολογήθηκαν από μια κεντρική ανεξάρτητη επιτροπή αναθεώρησης (IRC). Τα επιπρόσθετα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας συμπεριλάμβαναν τα DOR και TTR. Τα ORR και DOR σε άλλους σχετιζόμενους με την VHL όγκους αξιολογήθηκαν ως δευτερεύοντα σημεία έκβασης αποτελεσματικότητας.

Ο Πίνακας 4 συνοψίζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τους σχετιζόμενους με την νόσο VHL όγκους στην LITESPARK-004, με βάση μια ενδιάμεση ανάλυση με μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 49,7 μηνών.

Πίνακας 4: Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε όγκους σχετιζόμενους με την νόσο VHL στην LITESPARK-004

Καταληκτικό σημείο	Μπελζουτιφάνη n=61
ORR*% (95 % CI)	67,2 % (54,0, 78,7)
Πλήρης ανταπόκριση	11,5 %
Μερική ανταπόκριση	55,7 %
Διάρκεια ανταπόκρισης[†]	
Διάρκεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	ΔΕ (8,6+, 44,4+)
% με διάρκεια ≥ 12 μήνες	100,0 %
Χρόνος ανταπόκρισης	
Διάρκεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	11,1 (2,7, 41,2)

Δεδομένα αποτελεσματικότητας με μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 49,7 μηνών (ημερομηνία αποκοπής 3 Απρ 2023)

* Ανταπόκριση: Βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση όπως επιβεβαιώθηκε από πλήρη ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση

[†] Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier

+ Δηλώνει συνεχιζόμενη ανταπόκριση

ΔΕ = Δεν Επιτεύχθηκε

Τα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας για την θεραπεία άλλων σχετιζόμενων με την νόσο VHL όγκων περιελάμβαναν τα ORR και DOR, όπως εκτιμήθηκαν σύμφωνα με την IRC χρησιμοποιώντας τα RECIST v1.1. Τα δεδομένα αυτά παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Δεδομένα αποτελεσματικότητας για την μελζουτιφάνη σε άλλους σχετιζόμενους με την νόσο VHL όγκους

	Μελζουτιφάνη n=61	
Καταληκτικό σημείο	Ασθενείς με αξιολογήσιμα αιμαγγειοβλαστώματα του ΚΝΣ n=50	Ασθενείς με αξιολογήσιμους παγκρεατικούς νευροενδοκρινείς όγκους n=22
ORR* % (95 % CI)	48 % (33,7, 62,6)	90,9 % (70,8, 98,9)
Πλήρης ανταπόκριση	8,0 %	50,0 %
Μερική ανταπόκριση	40,0 %	40,9 %
Διάρκεια ανταπόκρισης[†]		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	ΔΕ (0,0+, 47,5+)	ΔΕ (11,0+, 48,3+)
% με διάρκεια ≥ 12 μήνες	95,5 %	100,0 %

Δεδομένα αποτελεσματικότητας με μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 49,7 μηνών (ημερομηνία αποκοπής 3 Απρ 2023)

* Ανταπόκριση: Βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση όπως επιβεβαιώθηκε από πλήρη ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση

[†] Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier

+ Δηλώνει συνεχιζόμενη ανταπόκριση

ΔΕ = Δεν Επιτεύχθηκε

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με WELIREG σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στα νεοπλάσματα του νεφρού και την νόσο VHL (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες όσον αφορά την παιδιατρική χρήση).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και η παρούσα Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της μελζουτιφάνης είναι παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους συμπεριλαμβανομένου του προχωρημένου RCC. Με βάση την PK πληθυσμιακή ανάλυση, η προσομοιούμενη γεωμετρική μέση C_{max} (CV %) στην σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 1,5 mcg/ml (46 %) και η AUC_{0-24hr} είναι 20,8 mcg•hr/ml (64 %) σε ασθενείς που έλαβαν 120 mg μελζουτιφάνης. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από περίπου 3 ημέρες.

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 120 mg μελζουτιφάνης από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (διάμεση T_{max}) της μελζουτιφάνης σημειώθηκαν 1 έως 2 ώρες μετά τη δόση.

Επίδραση τροφής

Ένα υψηλό σε λιπαρά και θερμίδες γεύμα καθυστέρησε την κορύφωση της συγκέντρωσης της μελζουτιφάνης κατά περίπου 2 ώρες αλλά, δεν είχε επίδραση στην έκθεση (AUC). Υπήρχε μια μέτρια μείωση της C_{max} κατά περίπου 24 % έπειτα από την κατανάλωση ενός υψηλού σε λιπαρά και θερμίδες γεύματος, αλλά αυτό δεν ήταν κλινικά σημαντικό. Για τον λόγο αυτό, η μελζουτιφάνη μπορεί να ληφθεί χωρίς πρόβλημα με τροφή.

Κατανομή

Με βάση την PK πληθυσμιακή ανάλυση, ο μέσος όγκος (CV %) κατανομής είναι 120 l (28,2 %). Η πρόσδεση της μελζουτιφάνης σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 45 %. Η αναλογία αίματος προς πλάσμα συγκέντρωσης της μελζουτιφάνης είναι 0,88.

Βιομετασχηματισμός

Η μελζουτιφάνη μεταβολίζεται κυρίως από τα UGT2B17 και CYP2C19 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4. Τόσο το UGT2B17 όσο και το CYP2C19 εμφανίζουν γενετικούς πολυμορφισμούς (βλ. «Ειδικοί πληθυσμοί – Διπλά φτωχοί μεταβολιστές UGT2B17 και CYP2C19»).

In vitro αξιολόγηση φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων

Η μελζουτιφάνη είναι ένα υπόστρωμα των UGT2B17, CYP2C19 και CYP3A4. Η ενεργή μεταφορά δεν είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της διάθεσης της μελζουτιφάνης. Η μελζουτιφάνη δεν είναι αναστολέας των CYP ενζύμων, των UGT ενζύμων, ή των μεταφορέων με την εξαίρεση του MATE2-K, και πιθανά του MATE1. Η μελζουτιφάνη δεν επάγει το CYP1A2, εντούτοις η μελζουτιφάνη επάγει τα CYP2B6, CYP2C8 και CYP3A4 με έναν τρόπο που εξαρτάται από την συγκέντρωση (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Με βάση την PK πληθυσμιακή ανάλυση, η μέση (CV %) κάθαρση είναι 5,89 l/hr (60,6 %) και η μέση ημίσεια ζωή αποβολής είναι περίπου 14 ώρες.

Έπειτα από χορήγηση ραδιοσημασμένης μελζουτιφάνης από στόματος σε υγιή άτομα, περίπου 49,6 % της δόσης απεκρίθηκε στα ούρα και 51,7 % στα κόπρανα (κυρίως ως ανενεργοί μεταβολίτες). Περίπου 6 % της δόσης ανακτήθηκε ως μητρικό φάρμακο στα ούρα.

Γραμμικότητα

Η C_{max} και η AUC στο πλάσμα αυξήθηκαν αναλογικά σε ένα εύρος δόσης από 40 mg έως 120 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση μια φαρμακοκινητική πληθυσμιακή ανάλυση της μελζουτιφάνης σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με καρκίνο, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη μέση έκθεση στην μελζουτιφάνη μεταξύ ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και εκείνων με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (όπως αξιολογήθηκε από τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR)). Σε μια ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η έκθεση στην μελζουτιφάνη (AUC_{0-INF}) μειώθηκε κατά 6 % και αυξήθηκε κατά 14 % σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου πριν και μετά την αιμοκάθαρση, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση μια φαρμακοκινητική πληθυσμιακή ανάλυση της μπελζουτιφάνης σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με καρκίνο, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη μέση έκθεση σε μπελζουτιφάνη μεταξύ ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (ολική χολερυθρίνη και $AST \leq ULN$) και εκείνων με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (συνολική χολερυθρίνη $\leq ULN$ και $AST > ULN$ ή ολική χολερυθρίνη > 1 έως $1,5 \times ULN$ και οποιαδήποτε AST). Σε μια ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η έκθεση στην μπελζουτιφάνη (AUC_{0-INF}) αυξήθηκε κατά 52 % σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B). Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Διπλά Φτωχοί Μεταβολιστές των UGT2B17 και CYP2C19

Ασθενείς που είναι διπλά φτωχοί μεταβολιστές των UGT2B17 και CYP2C19 εμφανίζουν υψηλότερες εκθέσεις στην μπελζουτιφάνη, γεγονός που μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση και την σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της μπελζουτιφάνης και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η μπελζουτιφάνη μεταβολίζεται κυρίως από το UGT2B17 και το CYP2C19. Η δραστηριότητα αυτών των ενζύμων ποικίλλει μεταξύ των ατόμων που φέρουν διαφορετικές γενετικές παραλλαγές, το οποίο μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της μπελζουτιφάνης. Φτωχοί μεταβολιστές είναι άτομα που θεωρείται ότι έχουν ελάχιστη έως καθόλου ενζυμική δραστηριότητα. Σε ασθενείς που έχουν διπλά φτωχό μεταβολισμό του UGT2B17 και του CYP2C19, το CYP3A4 μπορεί να αποτελεί μια κύρια οδό αποβολής.

Περίπου το 15 % των Καυκάσιων, το 11 % των Λατίνων, το 6 % των Αφροαμερικανών, το 38 % των Νοτιοασιατών και το 69 % των Ανατολικοασιατών είναι UGT2B17 φτωχοί μεταβολιστές. Περίπου το 2 % των Καυκάσιων, το 1% των Λατίνων, το 5 % των Αφροαμερικανών, το 8 % των Νοτιοασιατών και το 13 % των Ανατολικοασιατών είναι άτομα με φτωχό μεταβολισμό του CYP2C19. Περίπου το 0,4 % των Καυκάσιων, το 0,1 % των Λατίνων, το 0,3 % των Αφροαμερικανών, το 3 % των Νοτιοασιατών και το 9 % των Ανατολικοασιατών είναι άτομα με διπλά φτωχό μεταβολισμό του UGT2B17 και του CYP2C19. Οι αναμενόμενες συχνότητες στον Ιαπωνικό πληθυσμό για τους UGT2B17, CYP2C19 και διπλά UGT2B17 και CYP2C19 φτωχούς μεταβολιστές είναι περίπου 77 %, 19 % και 15 %, αντίστοιχα. Οι αναμενόμενες συχνότητες στον πληθυσμό των Ηνωμένων Πολιτειών για τους UGT2B17, CYP2C19 και διπλά UGT2B17 και CYP2C19 φτωχούς μεταβολιστές είναι περίπου 16 %, 3 % και 0,5 %, αντίστοιχα με βάση το αναφερόμενο ποσοστό του πληθυσμού των ΗΠΑ που αντιπροσωπεύεται από μεγάλες φυλετικές/εθνοτικές ομάδες.

Ο αντίκτυπος των ατόμων με φτωχό μεταβολισμό του CYP2C19 και του UGT2B17 στην έκθεση στη μπελζουτιφάνη αξιολογήθηκε σε μια PK πληθυσμιακή ανάλυση. Με βάση το PK πληθυσμιακό μοντέλο, οι ασθενείς που είναι CYP2C19, UGT2B17 ή άτομα με διπλά φτωχό μεταβολισμό των UGT2B17 και CYP2C19, προβλέπεται να έχουν 1,3-, 2,7- ή 3,3 -φορές τις εκθέσεις (σταθεροποιημένης κατάστασης AUC_{0-24h}), αντίστοιχα, σε σύγκριση με έναν τυπικό ασθενή αναφοράς (UGT2B17 εκτενής μεταβολιστής, εκτενής/ενδιάμεσος μεταβολιστής του CYP2C19) για τη συνιστώμενη δόση. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης με βάση τις αναλύσεις έκθεσης-απόκρισης για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια και το προφίλ κινδύνου-οφέλους.

Επιδράσεις ηλικίας, φύλου εθνικότητας, φυλής και σωματικού βάρους

Με βάση μια φαρμακοκινητική πληθυσμιακή ανάλυση, η ηλικία (εύρος: 19- έως 90 ετών), το φύλο, η εθνικότητα, η φυλή και το σωματικό βάρος (εύρος: 42,1- έως 166 kg) δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μπελζουτιφάνης. Πιθανές διαφορές στην έκθεση μεταξύ των φυλών είναι πιθανές λόγω διαφορετικών συχνοτήτων των μεταβολιζόμενων ενζύμων (βλ. «Ειδικοί πληθυσμοί – Διπλά Φτωχοί Μεταβολιστές UGT2B17 και CYP2C19»).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Οι από του στόματος μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σε σκύλους διάρκειας έως 3 μήνες αποκάλυψαν αναιμία σε όλες τις δόσεις συμπεριλαμβανομένων επιπέδων έκθεσης χαμηλότερων από τα επίπεδα έκθεσης στον άνθρωπο. Παρ'όλο που η αναιμία ήταν αναστρέψιμη, αυτό είναι σχετικό για τους ανθρώπους.

Καρκινογένεση

Μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 26 εβδομάδων διεξήχθη σε διαγονιδιακά rasH2 ποντίκια με μπελζουτιφάνη σε δόσεις έως 600 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχούν σε εκθέσεις έως και 28 φορές της ανθρώπινης έκθεσης στην εγκεκριμένη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν νεοπλασματικά ευρήματα που να σχετίζονται με την μπελζουτιφάνη σε κανένα επίπεδο δόσης και δεν εντοπίστηκε κίνδυνος καρκινογένεσης στη μελέτη.

Μεταλλαξιγένεση

Η μπελζουτιφάνη δεν είναι γονοτοξική σε *in vitro* δοκιμές μεταλλαξογένεσης και δοκιμασίες μικροπυρήνα σε βακτήρια, και σε *in vivo* δοκιμασίες μικροπυρήνα σε αρουραίο σε 1,7 φορές της ανθρώπινης έκθεσης.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Μελέτες γονιμότητας με τη μπελζουτιφάνη δεν έχουν διεξαχθεί. Στη μελέτη τοξικότητας 3-μηνών επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, μη αναστρέψιμη ατροφία/εκφύλιση των όρχεων και ολιγοσπερμία παρατηρήθηκε σε εκθέσεις χαμηλότερες από αυτή της ανθρώπινης έκθεσης στη συνιστώμενη δόση των 120 mg ημερησίως. Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα στους όρχεις σε σκύλους μέχρι μιας έκθεσης παρόμοιας με την ανθρώπινη έκθεση. Δεν υπήρξαν ευρήματα σε θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα σε μελέτες τοξικότητας 3 μηνών είτε σε αρουραίους είτε σε σκύλους αλλά ο HIF-2α έχει έναν λειτουργικό ρόλο στην μήτρα κατά την εμβρυϊκή εμφύτευση και την εγκαθίδρυση της κύησης στα ποντίκια. Η αναστολή του HIF-2α μέσω της έκθεσης σε μπελζουτιφάνη έχει το δυναμικό να επηρεάσει την εμφύτευση του εμβρύου, οδηγώντας σε μείωση της γονιμότητας στα θήλα.

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίο, η χορήγηση μπελζουτιφάνης κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης προκάλεσε εμβρυϊκή θνησιμότητα έως και 100 %, μειωμένο σωματικό βάρος του εμβρύου και εμβρυϊκές σκελετικές ανωμαλίες σε εκθέσεις παρόμοιες ή χαμηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση των 120 mg ημερησίως.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)
Μαννιτόλη (E421)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)
Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές άνυδρο (E551)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)
Τιτανίου διοξειδίο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Τάλκης (E553b)
Λάκα αλουμινίου ινδικοκαρμινίου (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες για τη φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αλουμινίου/αλουμινίου κυψέλες.

Συσκευασία που περιέχει 90 (3 κουτιά των 30 δισκίων) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1893/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Φεβρουαρίου 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και, κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί μέχρι {CHMP συμφωνημένη προθεσμία}.>

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του WELIREG σε κάθε Κράτος Μέλος ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει όσον αφορά το περιεχόμενο και την μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή. Η κάρτα ασθενούς συμπεριλαμβάνεται στην συσκευασία.

Το εργαλείο παροχής συμβουλών ασφαλείας στοχεύουν στην ενημέρωση σχετικά με τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα για την πρόληψη της εγκυμοσύνης σε γυναίκες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μπελζουτιφάνη.

Ο ΚΑΚ διασφαλίζει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το WELIREG, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι γυναίκες ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας που αναμένεται να συνταγογραφήσουν ή να χρησιμοποιήσουν το WELIREG, αντίστοιχα, έχουν πρόσβαση/τους παρέχεται το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Οδηγός για επαγγελματίες υγείας
- Κάρτα ασθενούς

Εκπαιδευτικό υλικό για επαγγελματίες υγείας:

- Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος
- Οδηγός για επαγγελματίες υγείας

Οδηγός για επαγγελματίες υγείας:

- Η μπελζουτιφάνη μπορεί να προκαλέσει εμβρυική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της εμβρυϊκής απώλειας, όταν χορηγείται σε μία έγκυο γυναίκα.
- Η μπελζουτιφάνη αντενδείκνυται σε έγκυους που λαμβάνουν αγωγή για σχετιζόμενους με την νόσο von Hippel Lindau (VHL) όγκους.
- Η μπελζουτιφάνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της κύησης σε γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή για το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα εκτός και εάν η κλινική κατάσταση απαιτεί αγωγή με μπελζουτιφάνη.
- Οι λεπτομέρειες για το πώς να μειωθεί ο δυνητικός κίνδυνος έκθεσης κατά την διάρκεια της κύησης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας βασίζονται στα ακόλουθα:
 - Ένα τεστ εγκυμοσύνης θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη της θεραπείας με μπελζουτιφάνη.
 - Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να χρησιμοποιούν εξαιρετικά αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μπελζουτιφάνη και έως τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.
 - Εξηγήστε στην ασθενή ότι η μπελζουτιφάνη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Επομένως, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης ή να ζητηθεί από τον άνδρα σύντροφό της να χρησιμοποιεί προφυλακτικό.
 - Οι γυναίκες ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο βλάβης στο έμβρυο και για τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα πριν από την έναρξη της θεραπείας με μπελζουτιφάνη.
- Πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με μπελζουτιφάνη εάν προγραμματίζεται εγκυμοσύνη ή διαπιστώνεται εγκυμοσύνη.
- Μία κάρτα ασθενούς συμπεριλαμβάνεται στην συσκευασία. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να ενημερώνουν κάθε γυναίκα ασθενή αναπαραγωγικής ηλικίας πριν από την έναρξη της θεραπείας σχετικά με τον σκοπό της κάρτας ασθενούς.

Κάρτα ασθενούς:

- Η μπελζουτιφάνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από έγκυους γυναίκες επειδή η χρήση της μπελζουτιφάνης μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της εμβρυϊκής απώλειας, όταν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Γλώσσα που περιγράφει πώς να μειωθεί ο πιθανός κίνδυνος έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με βάση τα ακόλουθα:
 - Ένα τεστ εγκυμοσύνης θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη της θεραπείας με μπελζουτιφάνη.
 - Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν εξαιρετικά αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μπελζουτιφάνη και έως τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.
 - Η μπελζουτιφάνη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Επομένως, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης ή να ζητηθεί από τον άνδρα σύντροφό της να χρησιμοποιεί προφυλακτικό.
 - Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μπελζουτιφάνη επικοινωνήστε αμέσως με τον θεράποντα ιατρό σας.
- Στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφου ιατρού της μπελζουτιφάνης.
- Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να καθοδηγούνται στο να μιλήσουν με τον επαγγελματία υγείας τους σχετικά με την αντισύλληψη ενώ λαμβάνουν μπελζουτιφάνη.
- Καθοδηγήστε τον ασθενή να ανατρέξει στο ΦΟΧ για επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια της μπελζουτιφάνης.

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του Κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μπελζουτιφάνης ως μονοθεραπείας σε ενήλικες ασθενείς με νόσο von Hippel Lindau που χρειάζονται θεραπεία για το σχετιζόμενο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC), τα αιμαγγειοβλαστώματα ΚΝΣ, ή τους παγκρεατικούς νευροενδοκρινείς όγκους (pNET), και για τους οποίους οι τοπικές διαδικασίες είναι ακατάλληλες, ο ΚΑΚ θα πρέπει να καταθέσει τα τελικά αποτελέσματα της συνεχιζόμενης μελέτης MK-6482-004, μίας ανοικτής επισήμανσης Φάσης II, μονού σκέλους μελέτης για την περαιτέρω διερεύνηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της μπελζουτιφάνης για τη θεραπεία του σχετιζόμενου με την νόσο von-Hippel-Lindau Νεφροκυτταρικού Καρκινώματος.	Q1 2027
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μπελζουτιφάνης ως μονοθεραπείας σε ενήλικες ασθενείς με νόσο VHL, που χρειάζονται θεραπεία για το σχετιζόμενο, εντοπισμένο RCC, τα αιμαγγειοβλάστωματα ΚΝΣ ή pNET, και για τους οποίους οι τοπικές διαδικασίες είναι ακατάλληλες, ο ΚΑΚ θα πρέπει να καταθέσει δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τουλάχιστον	Q1 2027

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
64 ασθενείς με τουλάχιστον 24 μήνες παρακολούθηση της κοορτής B1 για την συνεχιζόμενη μελέτη MK-6482-015, μία μη ελεγχόμενη Φάσης II μελέτη, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μπελζουτιφάνης σε ασθενείς με όγκους που σχετίζονται με τη νόσο von Hippel-Lindau (VHL) που έχουν τουλάχιστον 1 μετρήσιμο RCC, pNET, ή όγκους φαιοχρωμοκυττώματος/παραγαγγλιώματος (PPGL).	

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ – ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

WELIREG 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μπελζουτιφάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μπελζουτιφάνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 (3 x30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1893/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

WELIREG 40 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ
ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

WELIREG 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μπελζουτιφάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μπελζουτιφάνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1893/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

WELIREG 40 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ
ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTERS)**

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

WELIREG 40 mg δισκία
belzutifan

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MSD

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Σημαντικές πληροφορίες για γυναίκες ασθενείς που μπορεί να μείνουν έγκυοι

WELIREG (μπελζουτιφάνη)

[Εικονόγραμμα]

Δεν θα πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε το WELIREG.

Εάν είστε έγκυος:

- Μην παίρνετε το WELIREG για την νόσο von Hippel-Lindau.
 - Μιλήστε με τον γιατρό σας για την χρήση του WELIREG για την θεραπεία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος (RCC).
- Το WELIREG μπορεί να βλάψει το μωρό στην μήτρα σας και να προκαλέσει μία αποβολή.
 - Μιλήστε άμεσα με τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι είστε έγκυος, ή μείνετε έγκυος, ή θέλετε να μείνετε έγκυος, πριν και κατά την διάρκεια αγωγής με WELIREG.
 - Ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν ξεκινήσετε να λαμβάνετε το WELIREG.

Αντισύλληψη (αποτροπή εγκυμοσύνης)

- Οι μέθοδοι αντισύλληψης που περιέχουν ορμόνες - όπως τα αντισυλληπτικά χάπια, οι ενέσεις, ή τα διαδερμικά συστήματα επιθεμάτων - μπορεί να μην λειτουργούν τόσο αποτελεσματικά ενώ λαμβάνετε το WELIREG.
- Χρησιμοποιείτε μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης χωρίς ορμόνες ή ζητήστε από τον σύντροφό σας να χρησιμοποιεί προφυλακτικό ώστε να αποτρέψετε την εγκυμοσύνη. Πράξτε αυτό ενώ λαμβάνετε το WELIREG και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.
- Μιλήστε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας σχετικά με τις μεθόδους αντισύλληψης που μπορεί να είναι κατάλληλες για εσάς.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών προσεκτικά για περισσότερες πληροφορίες.

Σημαντικές πληροφορίες επικοινωνίας

Όνομα μου _____

Όνομα ιατρού μου _____

Τηλέφωνο επικοινωνίας _____

[MSD logo]

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

WELIREG 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπελζουτιφάνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συσκευασία επίσης περιέχει μία κάρτα ασθενούς που προορίζεται για γυναίκες που θα μπορούσαν μπορούν να μείνουν έγκυοι. Παρακαλείστε όπως το διαβάσετε καθώς περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με WELIREG.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το WELIREG και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το WELIREG
3. Πώς να πάρετε το WELIREG
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το WELIREG
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το WELIREG και ποια είναι η χρήση του

Το WELIREG είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει την δραστική ουσία μπελζουτιφάνη.

Το WELIREG χρησιμοποιείται για την θεραπεία ενηλίκων με:

- νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC) με ένα διαυγοκυτταρικό στοιχείο, ένας τύπος νεφρικού καρκίνου. Χρησιμοποιείται όταν ο καρκίνος είναι προχωρημένος (έχει εξαπλωθεί) μετά από θεραπείες που στοχεύουν το ανοσοποιητικό σύστημα (αναστολέας PD-1 ή PD-L1) και τα καρκινικά αιμοφόρα αγγεία (VEGF-στοχευμένη θεραπεία).
- νόσο von Hippel-Lindau (VHL) (μία γενετική κατάσταση που προκαλεί την ανάπτυξη όγκων και κύστεων σε συγκεκριμένα μέρη του σώματος) που χρειάζονται θεραπεία για νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC), όγκους στον εγκέφαλο και την σπονδυλική στήλη που ονομάζονται αιμαγγειοβλαστώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος, ή ένα τύπο παγκρεατικού καρκίνου που ονομάζεται παγκρεατικός νευροενδοκρινής όγκος, και για τους οποίους η χειρουργική επέμβαση ή άλλες τοπικές διαδικασίες είναι ακατάλληλες.

Η δραστική ουσία στο WELIREG, μπελζουτιφάνη, αναστέλλει μία πρωτεΐνη που ονομάζεται επαγόμενος από την υποξία παράγοντας 2 άλφα (HIF-2α). Αυτή η πρωτεΐνη βοηθά στον έλεγχο της ανάπτυξης των κυττάρων και των αιμοφόρων αγγείων, που μπορεί να διαδραματίσει έναν ρόλο στην ανάπτυξη και την εξάπλωση των όγκων στο σώμα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το WELIREG

Μην πάρετε το WELIREG

- σε περίπτωση αλλεργίας στην μεπλζουτιφάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε βέβαιοι.
- εάν είστε έγκυος και χρειάζεται να λάβετε θεραπεία για την νόσο von Hippel-Lindau (βλ. παράγραφο «Κύηση»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το WELIREG:

- εάν έχετε αναπνευστικά προβλήματα
- εάν έχετε χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- εάν έχετε νόσο von Hippel Lindau και όγκους στον εγκέφαλο και την σπονδυλική στήλη

Χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)

Η θεραπεία με WELIREG μπορεί να προκαλέσει αναιμία (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων). Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- δύσπνοια
- αίσθημα κόπωσης (κόπωση)
- ζάλη
- χλωμό δέρμα

Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για αναιμία πριν από την έναρξη της αγωγής με WELIREG και κατά την διάρκεια της. Εάν αναπτύξετε σοβαρή αναιμία ο γιατρός σας μπορεί να σας ξεκινήσει θεραπεία με φάρμακα γνωστά για την διέγερση παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων (διεγερτικούς παράγοντες ερυθροποιητίνης) ή/και μετάγγιση αίματος και να διακόψει την θεραπεία με WELIREG έως ότου η αναιμία υποχωρήσει ή μπορεί να σταματήσει και οριστικά την θεραπεία με WELIREG.

Χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα σας (υποξία)

Η θεραπεία με WELIREG μπορεί να προκαλέσει υποξία. Μιλήστε με τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- δύσπνοια
- γρήγορο καρδιακό παλμό
- ταχεία αναπνοή
- μπλε αποχρωματισμό του δέρματος γύρω από το στόμα σας
- ανικανότητα να μιλήσετε με πλήρεις προτάσεις χωρίς να κόβεται η ανάσα σας
- ασυνήθιστη κόπωση
- σύγχυση

Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για υποξία πριν από την έναρξη της αγωγής με WELIREG και κατά την διάρκεια της. Εάν εμφανίσετε σοβαρή υποξία, ο γιατρός σας μπορεί να σας ξεκινήσει οξυγονοθεραπεία ή να διακόψει την αγωγή με WELIREG. Η θεραπεία με WELIREG μπορεί να επανεναρχθεί σε μια χαμηλότερη δόση. Εάν επανεμφανιστεί, ο γιατρός θα διακόψει την αγωγή με WELIREG.

Σε μερικές περιπτώσεις, εάν εμφανίσετε υποξία που είναι πολύ σοβαρή, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει οριστικά την αγωγή με WELIREG.

Αιμορραγία στον εγκέφαλο και την σπονδυλική σας στήλη (αιμορραγία κεντρικού νευρικού συστήματος)

Η αγωγή με WELIREG για την νόσο von Hippel Lindau μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία στον εγκέφαλο και την σπονδυλική σας στήλη εάν έχετε όγκους στον εγκέφαλο ή/και στην σπονδυλική στήλη. Μιλήστε με τον γιατρό σας αμέσως, εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- σοβαρό πονοκέφαλο
- προβλήματα όρασης
- σοβαρή υπνηλία
- σοβαρή αδυναμία στην μία πλευρά του σώματός σας
- μη συντονισμένες μυϊκές κινήσεις
- σοβαρό πόνο στον αυχένα ή στην πλάτη
- απώλεια αίσθησης πόνου, θερμοκρασίας και αφής

Παιδιά και έφηβοι

Το WELIREG δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Δεν είναι γνωστό εάν το WELIREG είναι ασφαλές και αποτελεσματικό για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και WELIREG

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό γιατί το WELIREG μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που μερικά φάρμακα λειτουργούν. Επίσης, μερικά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το WELIREG.

Το WELIREG μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν τα ορμονικά αντισυλληπτικά. Ενώ λαμβάνετε το WELIREG και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση θα πρέπει:

- να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μορφή μίας μη ορμονικής ελέγχου αντισύλληψης (αντισύλληψη) ή
- να ζητήσετε από τον σύντροφό σας να χρησιμοποιεί ένα προφυλακτικό.

Κύηση

Μην παίρνετε το WELIREG για την νόσο von Hippel-Lindau εάν είστε έγκυος.

Εάν είστε έγκυος και χρειάζεστε αγωγή για το RCC, μιλήστε με τον γιατρό σας για την χρήση του WELIREG.

Το WELIREG μπορεί να βλάψει το μωρό και να προκαλέσει αποβολή. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε τεστ εγκυμοσύνης πριν ξεκινήσετε να λαμβάνετε το WELIREG.

Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε το WELIREG.

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος:

- οι μέθοδοι αντισύλληψης που περιέχουν ορμόνες - όπως τα αντισυλληπτικά χάπια, οι ενέσεις ή τα διαδερμικά συστήματα επιθεμάτων - μπορεί να μην λειτουργούν τόσο αποτελεσματικά ενώ λαμβάνετε το WELIREG.
- ενώ λαμβάνετε το WELIREG και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση σας θα πρέπει
 - να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μορφή μίας μη ορμονικής αντισύλληψης (αντισύλληψη) ή
 - να ζητήσετε από τον σύντροφο σας να χρησιμοποιεί ένα προφυλακτικό

Μιλήστε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας σχετικά με τις μεθόδους αντισύλληψης που μπορεί να είναι κατάλληλες για εσάς ενώ λαμβάνετε το WELIREG.

Γονιμότητα

Το WELIREG μπορεί να προκαλέσει προβλήματα γονιμότητας σε άνδρες και γυναίκες, το οποίο μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα σας να αποκτήσετε παιδιά. Μιλήστε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας εάν αυτό σας απασχολεί.

Θηλασμός

Μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Δεν είναι γνωστό εάν το Welireg περνά στο μητρικό γάλα. Η λήψη αυτού του φαρμάκου όταν θηλάζετε μπορεί να βλάψει το μωρό σας. Θα πρέπει να αποφασίσετε με τον γιατρό σας από κοινού εάν θα πάρετε το WELIREG ή εάν θα θηλάσετε. Μην κάνετε και τα δύο ταυτόχρονα. Εάν θέλετε να ξεκινήσετε τον θηλασμό, περιμένετε τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση σας WELIREG.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να αισθάνεστε ζάλη ή κούραση μετά την λήψη WELIREG. Αν συμβεί αυτό, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα μέχρι να μην αισθάνεστε πλέον ζάλη ή κούραση.

Το WELIREG περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το WELIREG

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

- Η συνιστώμενη δόση είναι 120 mg μία φορά ημερησίως. Πάρτε τρία δισκία των 40 mg μία φορά ημερησίως, την ίδια περίπου ώρα κάθε μέρα.
- Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει την δόση σας ή να διακόψει την θεραπεία σας, είτε για ένα μικρό χρονικό διάστημα είτε μόνιμα, εάν εμφανίσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ λαμβάνετε WELIREG (βλ. παράγραφο 4).

Πώς να το πάρετε

Καταπιείτε το δισκία ολόκληρα - μην τα σπάτε. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο λειτουργεί εάν τα δισκία δεν είναι ολόκληρα.

Μπορείτε να πάρετε το WELIREG με ή χωρίς τροφή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση WELIREG από την κανονική

Εάν πάρετε πολλά δισκία επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή νοσοκομείο για συμβουλή.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το WELIREG

Εάν ξεχάσατε μία δόση του WELIREG, πάρετε την δόση που ξεχάσατε το συντομότερο δυνατόν την ίδια ημέρα. Πάρετε την κανονική δόση σας WELIREG την επόμενη ημέρα.

Εάν κάνετε έμετο μετά την λήψη WELIREG, μην πάρετε άλλη δόση. Πάρτε την κανονική δόση WELIREG την επόμενη ημέρα.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το WELIREG μπορεί να προκαλέσει τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές (βλ. παράγραφο 2):

- μειωμένα επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) (πολύ συχνή, μπορεί να επηρεάσει περισσότερο από 1 στα 10 άτομα)
- χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα (υποξία) (πολύ συχνή, μπορεί να επηρεάσει περισσότερο από 1 στα 10 άτομα)
- δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια) (πολύ συχνή, μπορεί να επηρεάσει περισσότερο από 1 στα 10 άτομα)

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- αίσθημα κόπωσης (κόπωση)
- χλωμό δέρμα
- δυσκολία στην αναπνοή
- προβλήματα στην αναπνοή
- πόνο στον θώρακα
- ένα ταχύ καρδιακό παλμό
- ή ζάλη

Μπορεί να χρειαστείτε μία μετάγγιση αίματος εάν ο αριθμός των ερυθρών σας αιμοσφαιρίων είναι πολύ χαμηλός. Μπορεί να χρειαστείτε συμπληρωματικό οξυγόνο εάν τα επίπεδα οξυγόνου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά.

Ο γιατρός σας θα σας κάνει αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει τον αριθμό των ερυθρών σας αιμοσφαιρίων και θα μετρήσει τα επίπεδα οξυγόνου στο αίμα πριν και κατά την διάρκεια της θεραπείας σας με WELIREG.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερο από 1 στα 10 άτομα):

- αίσθημα κόπωσης (κόπωση)
- αίσθημα ζάλης
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας στον εγκέφαλο και την σπονδυλική σας στήλη εάν έχετε αιμαγγειοβλαστώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος που σχετίζονται με την νόσο von Hippel Lindau)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- αύξηση σωματικού βάρους

Μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το WELIREG

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και το κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην χρησιμοποιήσετε το φάρμακο αυτό εάν η συσκευασία έχει καταστραφεί ή εμφανίζει σημάδια παραποίησης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το WELIREG

- Η δραστική ουσία είναι η μπελζουτιφάνη. Κάθε επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μπελζουτιφάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468) (βλ. το WELIREG περιέχει νάτριο στην παράγραφο 2), υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική, μαγνήσιο στεατικό (E470b), μαννιτόλη (E421), κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460) και πυρίτιου οξείδιο κolloειδές άνυδρο (E551). Το λεπτό υμένιο περιέχει λάκα αλουμινίου ινδικοκαρμινίου (E132), πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521), πολυβινυλαλκοόλη (E1203), τάλκη (E553b), τιτανίου διοξείδιο (E171).

Εμφάνιση του WELIREG και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το WELIREG είναι ένα μπλε, στρογγυλό με λεπτό υμένιο δισκίο, χαραγμένο με το 177 στην μια πλευρά και απλό στην άλλη. Το WELIREG είναι διαθέσιμο σε αλουμινίου/αλουμινίου κυψέλες. Κάθε συσκευασία περιέχει 90 (τρία κουτιά των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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 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

Malta

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

Nederland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.