

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

WELIREG 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg belsutifaani. Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).
Sinine ovaalne tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „177“, mõõtmetega ligikaudu 13 x 8 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Neerurakk-kartsinoom

WELIREG on näidustatud monoterapiana kaugelearenenud heledarakulise neerurakk-kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud pärast kahte või enam raviliini, mis sisaldasid PD-(L)1 inhibiitorit ja vähemalt kahte VEGFi suunatud ravi.

Von Hippeli-Lindau sündroomile iseloomulikud kasvaja

WELIREG on näidustatud monoterapiana von Hippeli-Lindau sündroomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes vajavad kaasuva lokaalselt piirdunud neerurakk-kartsinoomi, kesknärvisüsteemi hemangioblastoomide või pankrease neuroendokriinsete kasvaja ravi ning kellele lokaliseeritud protseduurid ei sobi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega eriarst.

Annustamine

WELIREGi soovitatav annus on 120 mg belsutifaani (kolm 40 mg tabletti), mis manustatakse üks kord ööpäevas, iga päev samal kellaajal.

Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Vahelejäänud annus

Kui WELIREGi annus jääb võtmata, võib selle võtta niipea kui võimalik samal päeval. Järgmisel päeval tuleb jätkata tavapäraste ööpäevaste annustega. Vahelejäänud annuse kompenseerimiseks ei tohi võtta lisatablette.

Kui patsient oksendab mis tahes ajal pärast WELIREGi võtmist, ei tohi uut annust võtta. Järgmine annus tuleb võtta järgmisel päeval.

Annuse kohandamine

WELIREGi annuse kohandamine kõrvaltoimete korral on kokku võetud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitatav annuse kohandamine

Kõrvaltoimed	Raskusaste*	Annuse kohandamine
Aneemia (vt lõik 4.4)	3. raskusaste (hemoglobiin < 8 g/dl; < 4,9 mmol/l; < 80 g/l; näidustatud on transfusioon)	- Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime taandub $\leq$ 2. raskusastmeni - Taasalustada ravi sama või vähendatud annusega (vähendada 40 mg võrra); kaaluda ravi lõpetamist sõltuvalt aneemia raskusest ja püsivusest
	4. raskusaste (eluhtlikud tagajärjed või näidustatud on vältimatu sekkumine)	- Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime taandub $\leq$ 2. raskusastmeni - Taasalustada ravi vähendatud annusega (vähendada 40 mg võrra) või lõpetada jäädavalt, kui 4. raskusastme kõrvaltoime kordub
Hüpoksia (vt lõik 4.4)	3. raskusaste, asümptomaatiline (vähenenud hapnikusaturatsioon puhkeolekus (nt pulssoksümeeter < 88% või $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg))	- Valida, kas jätkata ravi või katkestada, kuni kõrvaltoime taandub $\leq$ 2. raskusastmeni - Taasalustada ravi vähendatud annusega (vähendada 40 mg võrra) või lõpetada, sõltuvalt hüpoksia raskusest ja püsivusest
	3. raskusaste, sümptomaatiline (vähenenud hapnikusaturatsioon puhkeolekus (nt pulssoksümeeter < 88% või $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg))	- Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime taandub $\leq$ 2. raskusastmeni - Taasalustada ravi vähendatud annusega (vähendada 40 mg võrra) või lõpetada, sõltuvalt hüpoksia raskusest ja püsivusest
	4. raskusaste (eluhtlik hingamisteede kahjustus; vajalik on vältimatu sekkumine (nt trahheotoomia või intubeerimine))	Lõpetada jäädavalt
Teised kõrvaltoimed (vt lõik 4.8)	3. raskusaste	- Katkestada annustamine, kuni kõrvaltoime taandub $\leq$ 2. raskusastmeni - Kaaluda ravi taasallustamist vähendatud annusega (vähendada 40 mg võrra) sõltuvalt kõrvaltoime raskusest ja püsivusest - Lõpetada jäädavalt, kui 3. raskusastme kõrvaltoime kordub
	4. raskusaste	Lõpetada jäädavalt

* Põhinevad Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete terminoloogia üldiste kriteeriumite (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events NCI CTCAE) versioonil 5.0

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel on neerukahjustus, sealhulgas lõppstaadiumi neeruhaigus (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine ei ole soovitatav kerge (üldbilirubiin $\leq$ normi ülempiir (*upper limit of normal*, ULN) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT) $>$ ULN või üldbilirubiin $>$ 1 kuni $1,5 \times$ ULN ja mis tahes ASAT) või mõõduka (üldbilirubiin vahemikus $> 1,5 \times$ ULN kuni $\leq 3 \times$ ULN ja mis tahes ASAT või Childi-Pugh' B) maksakahjustusega patsientidel. Belsutifaani ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud (vt lõik 5.1). Andmed puuduvad.

Manustamisviis

WELIREG on suukaudseks manustamiseks.

Tabletid tuleb tervelt alla neelata ja neid võib võtta koos toiduga või ilma. Tablette ei tohi poolitada, purustada ega närida, sest on teadmata, kas see mõjutab belsutifaani imendumist.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedus von Hippeli-Lindau (VHL) sündroomile iseloomulike kasvajatega patsientidel (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Aneemia

Kliinilistes uuringutes belsutifaani saanud patsientidel on teatatud aneemia esinemisest (vt lõik 4.8). Enne belsutifaaniga ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal tuleb patsiente jälgida aneemia suhtes. 3. raskusastme aneemia tekkimisel tuleb ravi belsutifaaniga katkestada ja ravida patsiente kooskõlas standardse ravipraktikaga, sh manustada erütropoeesi stimuleerivat ainet (*erythropoiesis-stimulating agent*, ESA), kuni kõrvaltoime taandub ≤ 2 . raskusastmeni (lisateavet vt ESAd ravimiteabest). 3. raskusastme aneemia kordumisel tuleb ravi belsutifaaniga lõpetada. 4. raskusastme aneemia tekkimisel tuleb belsutifaani kasutamine katkestada ja 4. raskusastme aneemia kordumisel ravi jäädavalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Hüpoksia

Kliinilistes uuringutes belsutifaani saanud patsientidel on teatatud hüpoksia esinemisest (vt lõik 4.8). Enne belsutifaaniga ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal tuleb pulssoksümeetriga jälgida hapnikusaturatsiooni. 3. raskusastme asümptomaatilise hüpoksia tekkimisel tuleb kaaluda lisahapniku manustamist ja ravi jätkamist või katkestamist. Kui ravi katkestati, tuleb belsutifaani manustamist taas alustada vähendatud annuses. 3. raskusastme sümptomaatilise hüpoksiaga patsientidel tuleb ravi belsutifaaniga katkestada, ravida hüpoksiat ning taas alustada belsutifaani manustamist vähendatud annuses. Sümptomaatilise hüpoksia kordumisel tuleb ravi katkestada. 4. raskusastme hüpoksia korral tuleb ravi jäädavalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Embrüofetaalne toksilisus: rasestumisvõimelised naised

Belsutifaan võib inimestel põhjustada embrüofetaalseid kahjustusi, sh loote surma (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Enne belsutifaaniga ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelisi naisi kontrollida raseduse suhtes.

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama üliefektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal belsutifaaniga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimast annust, sest esineb võimalik risk lootele (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Kesk närvisüsteemi (KNS) hemorraagiad VHL sündroomile iseloomulike KNS hemangioblastoomidega patsientidel

VHL sündroomile iseloomulike KNS hemangioblastoomidega patsientidel on esinenud KNS hemorraagiaid, sh surmaga lõppenud juhud. Arstid peavad olema tähelepanelikud, et märgata KNS hemorraagia nähtusid või sümptomeid VHL sündroomile iseloomulike KNS hemangioblastoomidega patsientidel, kes saavad ravi belsutifaaniga.

Teave abiainete kohta

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro ja farmakogeenoomika uuringud näitavad, et belsutifaan metaboliseerub UGT2B17 ja CYP2C19 vahendusel ning et belsutifaan indutseerib CYP3A4 isoensüümi kontsentratsioonist sõltuval viisil.

Belsutifaani mõju teistele ravimpreparaatidele

Belsutifaani samaaegne manustamine teiste CYP3A4 substraatide, sh hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega vähendab CYP3A4 substraatide kontsentratsioone, mis võib vähendada nende substraatide efektiivsust. Sellise vähenemise ulatus võib olla enam väljendunud patsientidel, kes on nii UGT2B17 kui ka CYP2C19 aeglased metaboliseerijad (vt lõik 5.2). Vältida tuleb belsutifaani manustamist samaaegselt tundlike CYP3A4 substraatidega, mille puhul kontsentratsioonide minimaalne vähenemine võib viia substraadi terapeutilise toime kadumiseni. Kui samaaegne manustamine on mõõdapääsmatu, tuleb suurendada tundliku CYP3A4 substraadi annust vastavalt selle ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttele.

Belsutifaani samaaegne manustamine koos hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega võib viia kontratseptsiooni ebaõnnestumiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.6) või suurendada läbimurdevertsusi. Hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatele patsientidele tuleb soovitada, et nad kasutaksid ravi ajal belsutifaaniga alternatiivset mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit või laseksid oma meessoost partneril kasutada kondoomi.

Ühes kliinilises uuringus põhjustas belsutifaani annuse 120 mg üks kord ööpäevas manustamine midasolaami kõveraalse pindala (*area under the curve*, AUC) vähenemist 40% võrra; see toime on kooskõlas nõrga CYP3A4 indutseerijaga. Belsutifaan võib mõõdukalt indutseerida CYP3A4 patsientidel, kellel on suuremad belsutifaani plasmakontsentratsioonid (vt lõik 5.2).

In vitro andmete alusel võib eeldada, et belsutifaan inhibeerib MATE-2K kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ning välistada ei saa MATE1 inhibeerimist.

Belsutifaan on CYP2B6 ja CYP2C8 indutseerija *in vitro*. *In vivo* uuringuid ei ole läbi viidud. Samaaegne manustamine belsutifaaniga võib põhjustada tundlike CYP2B6 ja/või CYP2C8 substraatide plasmakontsentratsioonide kliiniliselt olulist vähenemist.

Teiste ravimpreparaatide mõju belsutifaanile

Belsutifaani samaaegne manustamine UGT2B17 või CYP2C19 inhibiitoritega suurendab belsutifaani kontsentratsiooni plasmas, mis võib suurendada belsutifaani kõrvaltoimete esinemissagedust ja

raskust. Patsiente tuleb jälgida aneemia ja hüpoksia suhtes ning vähendada belsutifaani annust vastavalt soovitudele.

Tugevate CYP2C19 indutseerijate mõju belsutifaani kontsentratsioonile ei ole veel uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Enne belsutifaaniga ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelisi naisi kontrollida raseduse suhtes. Belsutifaan võib rasedatele manustamisel põhjustada embrüofetaalseid kahjustusi, sh loote surma (vt lõigud 4.4 ja 5.3). Rasestumisvõimelisi naisi tuleb teavitada potentsiaalsest riskist lootele.

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama üliefektiivset rasestumisvastast meetodit ravi ajal belsutifaaniga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimast annust. Belsutifaani kasutamine võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatele patsientidele tuleb soovitada, et nad kasutaksid ravi ajal belsutifaaniga alternatiivset mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit või laseksid oma meespartneril kasutada kondoomi (vt lõik 4.5).

Rasedus

Belsutifaani kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Neerurakk-kartsinoom (Renal cell carcinoma, RCC)

Belsutifaani ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi belsutifaaniga.

Von Hippeli-Lindau (VHL) sündroomile iseloomulikud kasvaja

Belsutifaan on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Kui naine rasehtub ravi ajal belsutifaaniga, tuleb ravi katkestada.

Imetamine

Puuduvad andmed belsutifaani või selle metaboliitide esinemise kohta rinnapiimas, nende toime kohta rinnaga toidetavale lapsele või piima produktsioonile. Kuna ravim võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid rinnaga toidetud lastel, tuleb naistele soovitada, et nad ei toidaks last rinnaga ravi ajal belsutifaaniga ja 1 nädala jooksul pärast viimast annust.

Fertiilsus

Loomkatsete leidude alusel võib belsutifaan kahjustada reproduktiivvõimeliste meeste ja naiste viljakust (vt lõik 5.3). Patsientidele tuleb seda võimalikku riski selgitada. Ei ole teada, kas viljatust kahjustav toime on pöörduv.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Belsutifaan mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast belsutifaani manustamist võib esineda pearinglust ja väsimust (vt lõik 4.8).

Patsientidele tuleb soovitada, et nad ei juhiks sõidukeid ega kasutaks masinaid enne, kui nad on piisavalt kindlad, et ravi belsutifaaniga ei põhjusta neil kõrvaltoimeid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Belsutifaani ohutust on hinnatud 576-l soliidtuumoritega ja VHL sündroomile iseloomulike lokaalselt piirdunud kasvajatega patsiendil, keda raviti kliinilistes uuringutes 120 mg belsutifaaniga üks kord ööpäevas. Belsutifaani manustamise kestuse mediaan oli 9,2 kuud (vahemik: 0,1...55,4 kuud).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed ravi ajal belsutifaaniga olid aneemia (84,2%), väsimus (42,7%), iiveldus (24,1%), düspnoe (21,4%), pearinglus (17,9%) ja hüpoksia (16,3%).

Kõige sagedamad 3. või 4. raskusastme kõrvaltoimed olid aneemia (28,8%) ja hüpoksia (12,2%). Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed olid hüpoksia (7,1%), aneemia (4,7%) ja düspnoe (1,2%).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mille tõttu katkestati belsutifaani annustamine, olid aneemia (7,1%), hüpoksia (5,4%), väsimus (2,6%), iiveldus (2,4%), düspnoe (1,7%) ja pearinglus (1,6%). Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mille tõttu vähendati belsutifaani annust, olid hüpoksia (6,3%), aneemia (3,8%) ja väsimus (1,7%). Kõige sagedam kõrvaltoime, mille tõttu ravi belsutifaaniga lõpetati, oli hüpoksia (1,4%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Koondandmebaasis leiduvad kõrvaltoimed, millest teatati belsutifaaniga ravitud patsientidel (n = 576) või millest on teatatud turuletulekujärgsel kasutamisel, on loetletud tabelis 2. Need kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$).

Tabel 2. Kõrvaltoimed belsutifaaniga ravitud patsientidel*

Ravimi kõrvaltoime	Kõik raskusastmed	3. ja 4. raskusaste
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Aneemia [†]	Väga sage	Väga sage
Närvisüsteemi häired		
Pearinglus	Väga sage	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Düspnoe	Väga sage	Sage
Hüpoksia	Väga sage	Väga sage
Vaskulaarsed häired		
Hemorraagia ^{‡#}	Väga sage	Sage
Seedetrakti häired		
Iiveldus	Väga sage	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väsimus	Väga sage	Sage
Uuringud		
Kehakaalu suurenemine	Sage	Sage

*Tabelis 2 esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused võivad hõlmata olemasoleva põhihaiguse mõju.

[†]Aneemia hõlmab aneemiat ja hemoglobiinisalduse vähenemist.

[‡] Hõlmab erinevaid veritsusjuhtusid erinevates asukohtades, mida ei ole eraldi loetletud.

Hemorraagia terminid, millest teatati 5 või enamal belsutifaaniga ravitud patsiendil, olid hematuuria, hemoptüüs, kontusioon ja ninaverejooks (mis tahes raskusastmega) ning hematuuria (3. kuni 4. raskusaste).

[#]Hõlmab KNS hemorraagiat (esines üks surmaga lõppenud juht) (vt lõik 4.4).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Aneemia (vt lõik 4.4)

Aneemiat esines 83%-l kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomiga (*renal cell carcinoma*, RCC) patsientidest, kes said belsutifaani; 32%-l oli 3. raskusastme ja 0,5%-l oli 4. raskusastme aneemia. Aja mediaan aneemia alguseni oli 29 päeva (vahemik: 1 päev kuni 27 kuud). 22% aneemiaga patsientidest said ainult transfusioone, 20% ainult ESAsid ja 14% nii transfusioone kui ka ESAsid. Patsientidele manustatud ESA annuste arvu mediaan oli 6,5 (vahemik: 1...87). Patsientidele manustati ESAt hemoglobiinitaseme ja raviarsti otsuse alusel (vt lõik 5.1).

Aneemiat esines 90,2%-l VHL sündroomile iseloomulike kasvajatega patsientidest, kes said belsutifaani; 11,5%-l patsientidest oli 3. raskusastme aneemia. Aja mediaan mis tahes raskusastme aneemia juhtude alguseni oli 30 päeva (vahemik: 1 päev kuni 8 kuud). Kõigist aneemiaga patsientidest 1,8% said ainult transfusioone, 16,4% said ainult ESAsid ja 9,1% patsientidest said nii transfusioone kui ka ESAsid. Patsientidele manustatud ESA annuste arvu mediaan oli 5 (vahemik: 1...35). Patsientidele manustati ESAt hemoglobiinitaseme ja raviarsti otsuse alusel (vt lõik 5.1).

3. raskusastme aneemia esinemissagedus suurenes koos belsutifaani suuremate kontsentratsioonidega patsientidel, kelle ravieelsed hemoglobiinisaldused olid < 12 g/dl (vt lõik 4.4).

Hüpoksia (vt lõik 4.4)

Hüpoksiat esines 15%-l kaugelearenenud RCCga patsientidest, kes said belsutifaani; 10%-l patsientidest oli 3. raskusastme hüpoksia ja 0,3%-l 4. raskusastme hüpoksia. Kõigist hüpoksiaga patsientidest 70% said hapnikravi. Aja mediaan hüpoksia alguseni oli 31 päeva (vahemik: 1 päev kuni 21 kuud).

Hüpoksiast (3. raskusaste) teatati 1,6%-l VHL sündroomile iseloomulike kasvajatega patsientidest, kes said belsutifaani. Aeg hüpoksia alguseni oli 56 päeva.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Belsutifaani üleannustamisel puudub spetsiifiline ravi. Üleannustamise kahtluse korral tuleb vastavalt vajadusele katkestada belsutifaani manustamine ja alustada toetavat ravi. Suurim kliiniliselt uuritud belsutifaani annus oli 240 mg ööpäevane koguanus (120 mg kaks korda ööpäevas või 240 mg üks kord ööpäevas). Annuse korral 120 mg kaks korda ööpäevas tekkis 3. raskusastme hüpoksia ja annuse korral 240 mg üks kord ööpäevas tekkis trombotsütopeenia.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XX74

Toimemehhanism

Belsutifaan on transkriptsioonifaktori HIF-2 α (hüpoksiast indutseeritav faktor 2-alfa) inhibiitor. Normaalse hapnikusisalduse korral toimub HIF-2 α lagundamine VHL-valgu vahendusel. VHL-valgu funktsiooni kahjustamine toob kaasa HIF-2 α kumuleerumise. Sellest tulenevalt translokeerub HIF-2 α rakutuumas ja hakkab reguleerima rakkude proliferatsiooni, angiogeneesi ja kasvajate kasvamisega seotud geenide ekspressiooni. Belsutifaan seondub HIF-2 α -ga ning hüpoksia või VHL-valgu funktsioonihäire tingimustes blokeerib belsutifaan HIF-2 α -HIF-1 β koostoimet, mille tulemuseks on HIF-2 α sihtgeenide transkriptsiooni ja ekspressiooni vähenemine.

Farmakodünaamilised toimed

Patsientidel jälgiti HIF-2 α inhibeerimise farmakodünaamilise markerina erütropoetiini (EPO) sisaldust ringlevas vereplasmas. Täheledatai, et EPO vähenemine sõltus annusest/ekspositsioonist, ning annuste puhul, mis ületavad 120 mg üks kord ööpäevas, täheledatai vähenemise platooeffekti. Maksimaalne EPO supressioon ilmnis pärast 2 nädalat kestnud järjestikust belsutifaani manustamist (keskmine protsentuaalne vähenemine algväärtusest ligikaudu 60%). Pärast 12-nädalast ravi taastus keskmine EPO sisaldus järk-järgult algtaseme väärtusteni.

Soovitatava annuse (120 mg üks kord ööpäevas) juures ei olnud belsutifaanil kliiniliselt olulist mõju QTc-intervallile.

Kliiniline efektiivsus

Kliiniline uuring kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomiga (RCC) täiskasvanud patsientidel
Belsutifaani efektiivsust hinnati uuringus LITESPARK-005, mis oli avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga III faasi kliiniline uuring belsutifaani ja everoliimuse võrdlemiseks 746-l mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise heledarakulise RCCga patsiendil, kelle haigus oli progresseerunud pärast PD-1/L1 kontrollpunkti inhibiitorite ja VEGF retseptorile suunatud ravide saamist kas järjestikku või kombinatsioonis. Patsiendid võisid olla saanud kuni 3 eelnevat raviskeemi ja neil pidi olema RECIST v1.1 kohaselt mõõdetav haigus. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli hüpoksia, aktiivsed kesknärvisüsteemi metastaasid või kliiniliselt oluline südamehaigus. Patsiendid randomiseeriti suhtega 1 : 1 saama 120 mg belsutifaani või 10 mg everoliimust suukaudselt üks kord ööpäevas. Randomiseerimine stratifitseeriti rahvusvahelise metastaatilise RCC andmebaasi konsortsiumi (*International Metastatic RCC Database Consortium*,

IMDC) riskikategooriate (soodne *versus* keskmine *versus* halb) ja eelnevate VEGF retseptorile suunatud ravide arvu (1 *versus* 2...3) alusel.

Patsientide seisundit hinnati radioloogiliselt 9. nädalal alates randomiseerimise kuupäevast, siis iga 8 nädala järel kuni 49. nädalani ja seejärel iga 12 nädala järel.

Uuringus LITESPARK-005 osalenud 746 patsiendist 369 patsienti said kahte või enam raviliini, mis sisaldasid PD-(L)1 inhibiitorit ja vähemalt kahte VEGF suunatud ravi. Nende patsientide ravieelsed tunnused olid järgmised: vanuse mediaan 63 aastat (vahemik: 33...82 aastat), 40% 65-aastased või vanemad; 11% 75-aastased või vanemad; 79% mehed; 78% euroopiidsest rassist; 12% asiaadid; 1% mustanahalised või afroameeriklased; 42% ECOG sooritusvõime staatusega 0 ja 56% ECOG sooritusvõime staatusega 1. Varasemad raviliinid: 17% patsientidest oli saanud 2, 81% oli saanud 3 ning 2% oli saanud 4 eelnevat raviliini. Patsientide jaotus IMDC riskikategooriate alusel oli: 22% soodne, 66% keskmine ja 12% halb.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), mida mõõdeti pimendatud sõltumatu keske hindamise (*blinded independent central review*, BICR) abil RECIST v1.1 alusel, ja üldine elulemus (*overall survival*, OS). Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad hõlmasid objektiivset ravivastust (*objective response rate*, ORR) ja ravivastuse kestust (*duration of response*, DOR), mida mõõdeti BICRi abil RECIST v1.1 alusel.

Üldpopulatsioonis tõestati uuringu eelnevalt määratletud vaheanalüüsis PFSi (HR: 0,75 [95% CI 0,63; 0,90], p-väärtus 0,00077) ja ORRi (21,9% *versus* 3,5%, p-väärtus < 0,00001) statistiliselt olulist paranemist belsutifaani rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes everoliimusega (jälgimisperioodi mediaan 13,5 kuud [vahemik: 0,2...31,8 kuud]).

Tabelis 3 on kokku võetud põhilised efektiivsusnäitajad kahte või enam raviliini (mis sisaldasid PD-(L)1 inhibiitorit ja vähemalt kahte VEGF suunatud ravi) saanud patsientide alarühmas uuringus LITESPARK-005. PFSi ja OSi KM kõverad on esitatud joonistel 1 ja 2.

Tabel 3. Efektiivsustulemused (BICRi hinnang) uuringus LITESPARK-005 patsientidel, kes said kahte või enam raviliini, mis sisaldasid PD-(L)1 inhibiitorit ja vähemalt kahte VEGF suunatud ravi

Tulemusnäitaja	Belsutifaan n = 187	Everoliimus n = 182
PFS*		
Juhtude arv, n (%)	127 (67,9%)	130 (71,4%)
PFSi mediaan [†] kuudes (95% CI)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
Riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,73 (0,57; 0,94)	
OS[†]		
Juhtude arv, n (%)	128 (68,1%)	125 (68,7%)
OSi mediaan [†] kuudes (95% CI)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
Riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,94 (0,74; 1,21)	
ORR* % (95% CI)	24,1% (18,1; 30,8)	3,3% (1,2; 7,0)
Täielik ravivastus, n (%)	5 (2,7%)	0 (0%)
Osaline ravivastus, n (%)	40 (21,4%)	6 (3,3%)
Ravivastuse kestus*		
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

* Põhineb esimesel eelnevalt määratletud vaheanalüüsil (jälgimisperioodi mediaan 13,5 kuud)

[†] Kaplani-Meieri meetodil tsenseeritud andmetega

[‡] Põhineb Coxi regressioonimudelil

[†] Põhineb lõplikul analüüsil (jälgimisperioodi mediaan 19,6 kuud).

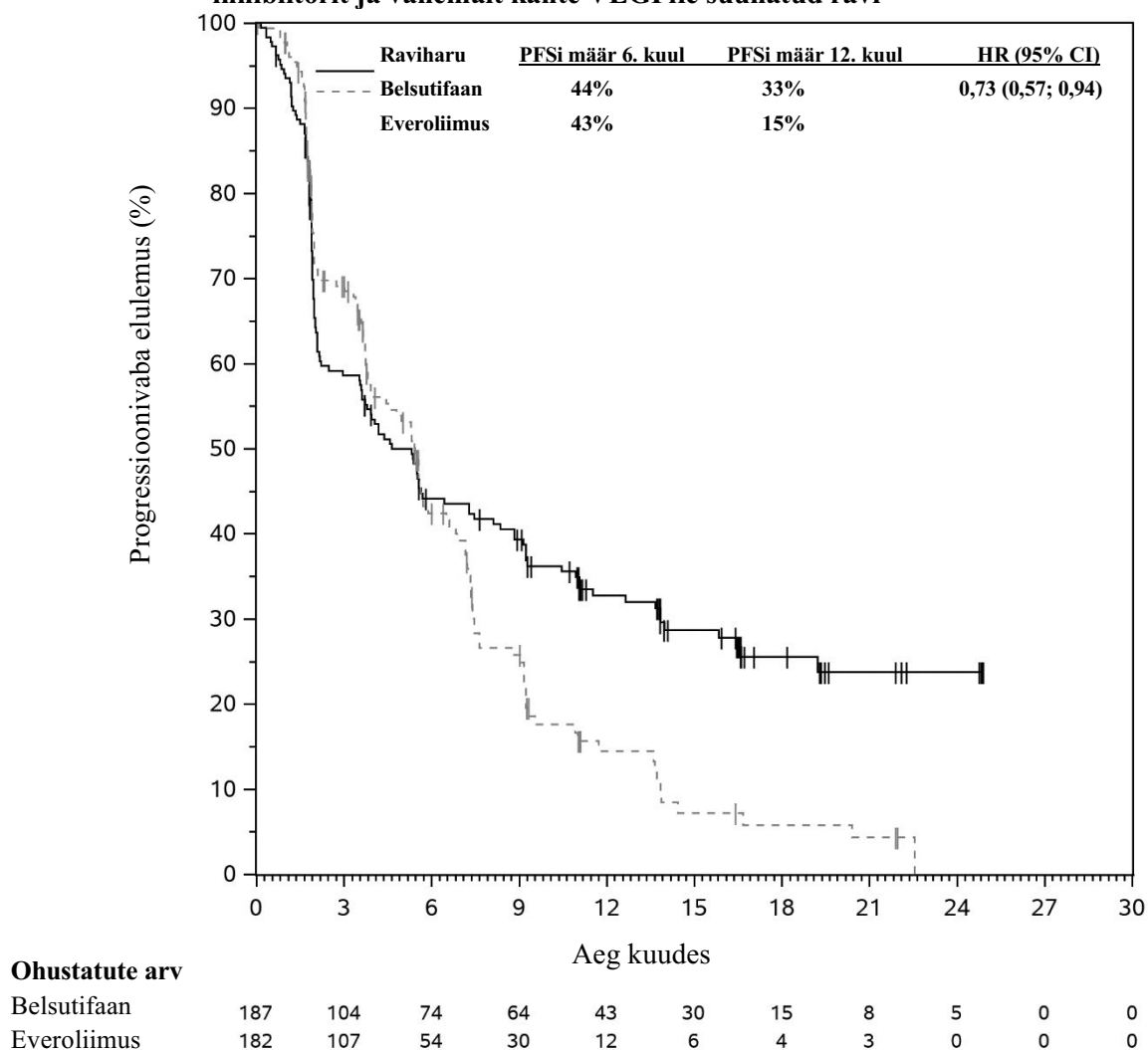
+ Tähistab käimasolevat ravivastust

NR = ei saanud (*not reached*)

Ravivastuseni kulunud aja (*time to response*, TTR) mediaan oli belsutifaani harus 3,7 kuud (vahemik: 1,7...16,6) ja everoliimuse harus 3,0 kuud (vahemik: 1,8...5,4) (jälgimisperioodi mediaan

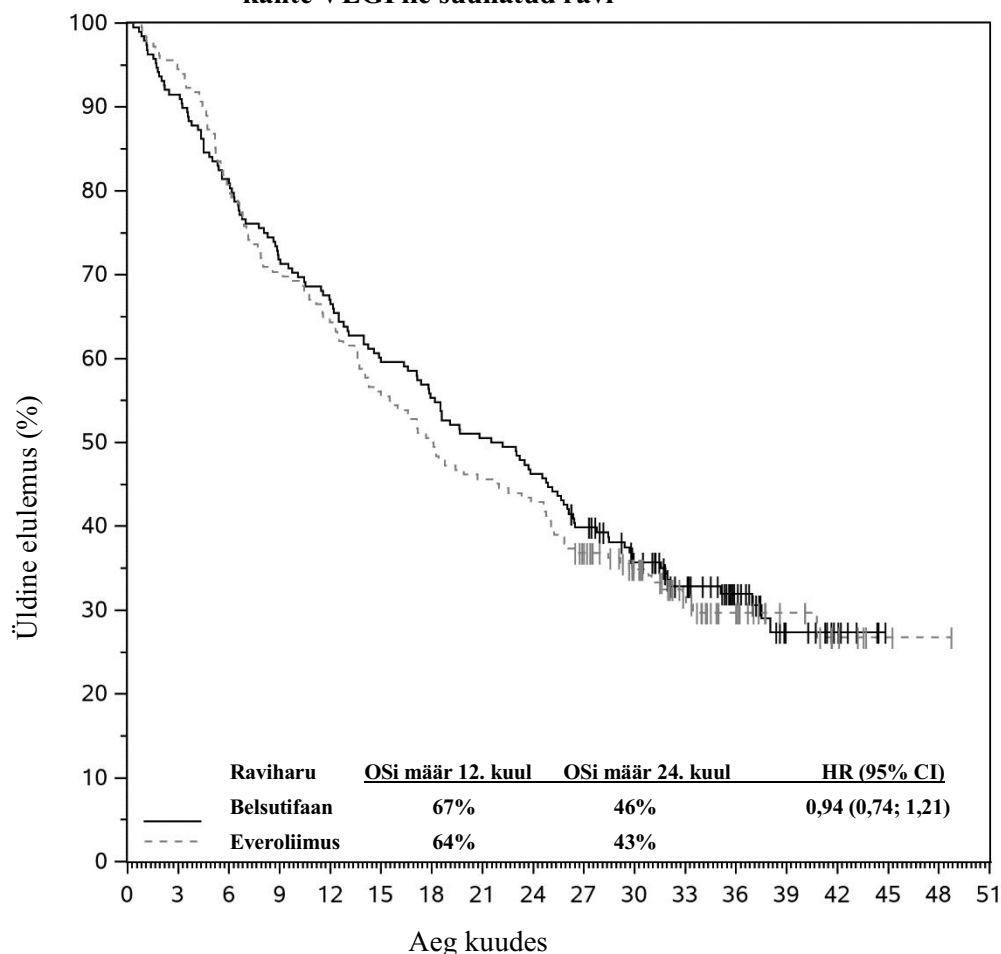
13,5 kuud) patsientide alarühmas, kes said uuringus LITESPARK-005 kahte või enam raviliini, mis sisaldasid PD-(L)1 inhibiitorit ja vähemalt kahte VEGFi vastast ravi.

Joonis 1. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus LITESPARK-005 patsientidel, kes said kahte või enam raviliini, mis sisaldasid PD-(L)1 inhibiitorit ja vähemalt kahte VEGFi suunatud ravi*



* Jälgimisperioodi mediaan 13,5 kuud

Joonis 2. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus LITESPARK-005 patsientidel, kes said kahte või enam raviliini, mis sisaldasid PD-(L)1 inhibiitorit ja vähemalt kahte VEGFi suunatud ravi*



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

* Jälgimisperioodi mediaan 19,6 kuud

Kliiniline uuring von Hippeli-Lindau (VHL) sündroomile iseloomulike kasvajatega täiskasvanud patsientidel

Belsutifaani efektiivsust hinnati uuringus LITESPARK-004, mis oli avatud II faasi kliiniline uuring 61-l VHL sündroomiga patsiendil, kellel oli vähemalt üks mõõdetav neerupaikmega soliidtumor (määratletud RECIST v1.1 alusel) ja kes ei vajanud kohe kirurgilist operatsiooni. Patsiendil võis olla ka teisi VHL sündroomile iseloomulikke kasvajaid, nagu KNS hemangioblastoomid ja pankrease neuroendokriinne kasvaja (*pancreatic neuroendocrine tumour*, pNET). Patsiendid said annuse 120 mg belsutifaani üks kord ööpäevas. Patsientide seisundit hinnati radioloogilise uuringuga ligikaudu 12 nädalat pärast ravi alustamist ja edaspidi iga 12 nädala järel. Ravi jätkati kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Patsientidel oli nõutav ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1. Uuringust välistati patsiendid, kellel esines mis tahes tõendeid metastaatilise haiguse kohta, kas RCC või muud VHL sündroomile iseloomulikud kasvaja, vajadus koheseks kirurgiliseks sekkumiseks kasvajaravi eesmärgil, mis tahes suur kirurgiline protseduur viimase 4 nädala jooksul enne uuringusse kaasamist, mis tahes oluline kardiovaskulaarne juht viimase 6 kuu jooksul enne uuringuravimi manustamist või kes olid varem saanud süsteemset ravi VHL sündroomile iseloomuliku RCC tõttu.

Uuringusse LITESPARK-004 kaasatud 61 patsiendi populatsiooni tunnused olid järgmised: vanuse mediaan 41 aastat, 3,3% vanuses 65 aastat või vanemad; 52,5% mehed; 90,2% europiidsest rassist; 82,0%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 0 ja 16,4%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 1. Seitsmekümne seitsmele protsendile patsientidest oli varem tehtud kirurgilisi protseduure RCC tõttu. Ülejäänud VHL

sündroomile iseloomulikud kasvaja olid kõhunäärme kolded (100,0%), neist 36,1% olid pankrease neuroendokriinsed kasvaja, KNS hemangioblastoomid (82,0%) ja võrkkesta angioomid (19,7%).

VHL sündroomile iseloomuliku RCC puhul oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja ORR, mida mõõtis radioloogilise uuringu abil RECIST v1.1 alusel tsentraalne sõltumatu hindamiskogu (*independent review committee*, IRC). Efektiivsuse lisatulemusnäitajad olid DOR ja TTR. Teiste VHL sündroomile iseloomulike kasvaja puhul hinnati teisest tulemusnäitajana ORRi ja DORi.

Tabelis 4 on kokku võetud efektiivsustulemused VHL sündroomile iseloomulike RCC kasvaja kohta uuringus LITESPARK-004, mis põhinevad vaheanalüüsil jälgimisperioodi mediaaniga 49,7 kuud.

Tabel 4. Efektiivsusandmed VHL sündroomile iseloomulike RCC kasvaja korral uuringus LITESPARK-004

Tulemusnäitaja	Belsutifaan n = 61
ORR* % (95% CI)	67,2% (54,0; 78,7)
Täielik ravivastus	11,5%
Osaline ravivastus	55,7%
Ravivastuse kestus[†]	
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (8,6+; 44,4+)
% kestusega ≥ 12 kuud	100,0%
Aeg ravivastuseni	
Mediaan kuudes (vahemik)	11,1 (2,7; 41,2)

Efektiivsusandmete jälgimisperioodi mediaan on 49,7 kuud (andmekogumise lõpp-kuupäev 3. aprill 2023)

* Ravivastus: parim objektiivne ravivastus on kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

[†] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

+ Tähistab kehtvat ravivastust

NR = ei saanud

Teiste VHL sündroomile iseloomulike kasvaja puhul kuulusid efektiivsuse tulemusnäitajate hulka ORR ja DOR, mida IRC hindas RECIST v1.1 alusel. Need tulemused on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Belsutifaani efektiivsustulemused teiste VHL sündroomile iseloomulike kasvaja korral

	Belsutifaan n = 61	
Tulemusnäitaja	Hinnatavate KNS hemangioblastoomidega patsiendid n = 50	Hinnatavate pankrease neuroendokriinsete kasvajatega patsiendid n = 22
ORR* % (95% CI)	48% (33,7; 62,6)	90,9% (70,8; 98,9)
Täielik ravivastus	8,0%	50,0%
Osaline ravivastus	40,0%	40,9%
Ravivastuse kestus[†]		
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (0,0+; 47,5+)	NR (11,0+; 48,3+)
% kestusega ≥ 12 kuud	95,5%	100,0%

Efektiivsusandmete jälgimisperioodi mediaan on 49,7 kuud (andmekogumise lõpp-kuupäev 3. aprill 2023)

* Ravivastus: parim objektiivne ravivastus on kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

[†] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

+ Tähistab kehtvat ravivastust

NR = ei saanud

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama belsutifaaniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta neerukasvajate ja VHL sündroomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Tingimustega müügiluba

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Belsutifaani farmakokineetika on sarnane tervetel isikutel ja soliidtuumoritega (sh kaugelearenenud RCC) patsientidel. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on 120 mg belsutifaaniga ravitud patsientidel simuleeritud geomeetriline keskmine tasakaalukontsentratsiooni (CV%) $C_{\max}$ 1,5 µg/ml (46%) ja $AUC_{0...24h}$ on 20,8 µg•h/ml (64%). Tasakaalukontsentratsioon saabub ligikaudu 3 päevaga.

Imendumine

Pärast 120 mg belsutifaani ühekordse annuse suukaudset manustamist saabus belsutifaani maksimaalne kontsentratsioon plasmas ($T_{\max}$ mediaan) 1...2 tundi pärast annustamist.

Toidu mõju

Rasvarikas suure kaloraažiga eine põhjustas belsutifaani maksimaalse kontsentratsiooni saabumise hilinemise ligikaudu 2 tunni võrra, kuid ei mõjutanud ekspositsiooni (AUC). Pärast rasvarikka suure kaloraažiga eine söömist esines $C_{\max}$ i mõõdukas 24% vähenemine, mis ei olnud aga kliiniliselt oluline. Seetõttu saab belsutifaani võtta toidust sõltumatult.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on keskmine (CV%) jaotusruumala 120 l (28,5%). Belsutifaani seonduvus plasmavalkudega on 45%. Belsutifaani vere/plasma kontsentratsioonide suhe on 0,88.

Biotransformatsioon

Belsutifaani metabolism toimub peamiselt UGT2B17 ja CYP2C19 ning väiksemas ulatuses CYP3A4 vahendusel. Nii UGT2B17 kui ka CYP2C19 puhul esineb geneetilisi polümorfisme (vt „Patsientide erirühmad – Nii UGT2B17 kui ka CYP2C19 aeglased metaboliseerijad“).

Ravimite koostoimete in vitro hindamised

Belsutifaan on UGT2B17, CYP2C19 ja CYP3A4 substraat. Aktiivne transport ei ole oluline belsutifaani jaotumist määrav tegur. Belsutifaan ei ole CYP ensüümide, UGT ensüümide ega transporterite inhibiitor, välja arvatud MATE-2K ja võimalik, et ka MATE1. Belsutifaan ei indutseeri isoensüümi CYP1A2, kuid belsutifaan indutseerib kontsentratsioonist sõltuval viisil isoensüüme CYP2B6, CYP2C8 ja CYP3A4 (vt lõik 4.5).

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on keskmine (CV%) kliirens 5,89 l/h (60,6%) ja keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 14 h.

Pärast radiomärgistatud belsutifaani suukaudset manustamist tervetele isikutele eritus ligikaudu 49,6% annusest uriiniga ja 51,7% roojaga (peamiselt inaktiivsete metaboliitidena). Ligikaudu 6% annusest leiti uriinist muutumatu kujul.

Lineaarsus

Plasma C_{max} ja AUC suurenesid proportsionaalselt annusevahemikus 40 mg...120 mg.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Tervete isikute ja vähipatsientide belsutifaani populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi belsutifaani keskmistes kontsentratsioonides normaalse neerufunktsiooniga ning kerge või mõõduka neerukahjustusega (hinnangulise glomeerulite filtratsioonikiiruse (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) järgi hinnatud) isikute vahel. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide spetsiaalses farmakokineetika uuringus vähenes belsutifaani kontsentratsioon ($AUC_{0...INF}$) enne hemodialüüsi 6% võrra ja suurenes pärast hemodialüüsi 14% võrra (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Tervete isikute ja vähipatsientide belsutifaani populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi belsutifaani keskmistes kontsentratsioonides normaalse maksafunktsiooniga (üldbilirubiin ja $ASAT \leq ULN$) ja kerge maksakahjustusega (üldbilirubiin $\leq ULN$ ja $ASAT > ULN$ või üldbilirubiin > 1 kuni $1,5 \times ULN$ ja mis tahes $ASAT$) isikute vahel. Spetsiaalses farmakokineetika uuringus suurenes belsutifaani kontsentratsioon ($AUC_{0...INF}$) mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' B) 52% võrra. Raske maksakahjustusega patsiente ei ole uuritud (vt lõik 4.2).

Nii UGT2B17 kui ka CYP2C19 aeglasel metaboliseerijad

Patsientidel, kes on nii UGT2B17 kui ka CYP2C19 aeglasel metaboliseerijad, on belsutifaani ekspositsioonid suuremad, mis võib suurendada belsutifaani kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskust; seega tuleb ekspositsiooni hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Belsutifaani metabolism toimub peamiselt UGT2B17 ja CYP2C19 vahendusel. Nende ensüümide aktiivsus varieerub indiviidide vahel, kes kannavad erinevaid geneetilisi variante, mis võib mõjutada belsutifaani kontsentratsioone. Aeglasel metaboliseerijad on isikud, kellel arvatakse olevat puudulik ensüümi aktiivsus. Patsientidel, kes on nii UGT2B17 kui ka CYP2C19 aeglasel metaboliseerijad, võib CYP3A4 olla peamine eliminatsioonirada.

Ligikaudu 15% euroopiidse rassi esindajatest, 11% ladinaameeriklastest, 6% afroameeriklastest, 38% Lõuna-Aasia ja 70% Ida-Aasia päritolu inimestest on UGT2B17 aeglasel metaboliseerijad. Ligikaudu 2% euroopiidse rassi esindajatest, 1% ladinaameeriklastest, 5% afroameeriklastest, 8% Lõuna-Aasia ja 13% Ida-Aasia päritolu inimestest on CYP2C19 aeglasel metaboliseerijad. Ligikaudu 0,3% euroopiidse rassi esindajatest, 0,1% ladinaameeriklastest, 0,3% afroameeriklastest, 3% Lõuna-Aasia ja 9% Ida-Aasia päritolu inimestest on nii UGT2B17 kui ka CYP2C19 aeglasel metaboliseerijad. Jaapani elanikkonna seas on UGT2B17, CYP2C19 ning nii UGT2B17 kui ka CYP2C19 aeglaste metaboliseerijate eeldatavad esinemissagedused vastavalt 77%, 19% ja 15%. Ameerika Ühendriikide rahvastikus on UGT2B17, CYP2C19 ning nii UGT2B17 kui ka CYP2C19 aeglaste metaboliseerijate eeldatavad esinemissagedused vastavalt 16%, 3% ja 0,5%, arvestades suuremate rassiliste/etniliste rühmade teatatud osakaalusid USA elanikkonnast.

Nii CYP2C19 kui ka UGT2B17 aeglaste metaboliseerijate mõju belsutifaani ekspositsioonile hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüsis. Populatsiooni farmakokineetika mudeli alusel prognoositakse, et patsientidel, kes on CYP2C19, UGT2B17 või nii UGT2B17 kui ka CYP2C19 aeglasel metaboliseerijad, on soovitatava annusega saavutatud ekspositsioonid (tasakaaluseisundi $AUC_{0...24h}$) vastavalt 1,3; 2,7 või 3,3 korda suuremad kui tüüpilisel võrdluspatsiendil (UGT2B17 kiire metaboliseerija, CYP2C19 kiire/keskmine metaboliseerija). Efektiivsuse ja ohutuse ekspositsioonivastuse analüüside ja riski-kasu profiili alusel ei ole annust soovitatav kohandada.

Vanuse, soo, etnilise kuuluvuse, rassi ja kehakaalu mõjud

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel ei omanud vanus (vahemik: 19 kuni 90 aastat), sugu, etniline kuuluvus, rass ega kehakaal (vahemik: 42,1 kuni 166 kg) kliiniliselt olulist mõju belsutifaani

farmakokineetikale. Rassidevahelised võimalikud erinevused ravimi ekspositsioonides võivad tuleneda erinevustest metabolismis osalevate ensüümide esinemuses (vt „Patsientide erirühmad – *Nii UGT2B17 kui ka CYP2C19 aeglased metaboliseerijad**”).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Rottidel ja hiirtel läbi viidud suukaudse korduvtoksilisuse uuringutes kestusega kuni 3 kuud ilmnis aneemia kõigi annuste kasutamisel, sh ekspositsioonide juures, mis olid inimese ekspositsioonidest väiksemad. Kuigi aneemia oli pöörduv, on see inimeste puhul asjakohane kõrvaltoime.

Kartsinogeensus

Transgeensete rasH2 hiirtega on läbi viidud 26-nädalane kartsinogeensusuuring belsutifaani annustega kuni 600 mg/kg ööpäevas, mis vastab kuni 28 korda suurematele kontsentratsioonidele kui inimestel heakskiidetud annuse kasutamisel saavutatavad kontsentratsioonid. Belsutifaaniga seotud kasvajalisi leide ei esinenud ühegi annusevahemiku puhul ja kartsinogeenseid riske uuringus ei tuvastatud.

Mutageensus

Belsutifaan ei olnud inimekspositsioonist 1,7 korda suurema ekspositsiooni juures genotoksiline *in vitro* bakteriaalse mutageneesi ja mikrotuumade uuringutes ega *in vivo* rottide mikrotuumade uuringus.

Reproduktsioonitoksilisus

Belsutifaaniga ei ole läbi viidud fertiilsusuuringuid. 3-kuulises korduvtoksilisuse uuringus hiirtel täheldati pöördumatut munandite atroofiat/degeneratsiooni ja oligospermiat ekspositsioonide juures, mis olid väiksemad kui inimestel soovitatava annusega 120 mg ööpäevas saavutatud ekspositsioonid. Koertel ei täheldatud toksilisi toimeid munanditele kuni ekspositsioonideni, mis sarnasid inimestel saavutatavate ekspositsioonidega. 3-kuulistes toksilisusuuringutes ei leitud muutusi rottide ega koerte emasloomade suguorganites, kuid HIF-2 α -l on funktsionaalne roll hiirte emakas embrüo implanteerumise ja tiinuse väljakujunemise ajal. HIF-2 α inhibeerimine kokkupuutel belsutifaaniga võib häirida embrüo implanteerumist, mis viib emasloomade fertiilsuse kahjustumiseni. Rottide embrüofetaalse arengu uuringus põhjustas belsutifaani manustamine organogeneesi perioodil embrüofetaalset letaalsust kuni 100%, vähenenud loote sünnikaalu ja loote skeleti vääringuid ekspositsioonide juures, mis olid sarnased või väiksemad kui inimestel soovitatava annusega 120 mg ööpäevas saavutatud ekspositsioonid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Mannitool (E421)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Veevaba kolloidne ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

Polüvinüülalkohol (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (E1521)
Talk (E553b)
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blistrid.

Pakendis on 30 õhukese polümeerikattega tabletti.
Mitmikpakendis on 90 (3 pakendit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne WELIREGi turuletulekut igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama riikliku pädeva asutusega tervishoiutöötajate juhiste sisu ja vormi, sh teabevahetusvahendid, levitamisi viisid ja muud ohutusnõustamise vahendite aspektid. Pakendis on ka patsiendi kaart.

Ohutusnõustamise vahendite eesmärk on teavitada sobivatest rasestumisvastastest meetmetest raseduse vältimiseks belsutifaniga ravi saavatel patsientidel.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus WELIREGi turustatakse, on kõigile tervishoiutöötajatele ja naissoost rasestumisvõimelistele patsientidele, kes eeldatavasti WELIREGi vastavalt kas määravad või kasutavad, antud järgmine teabematerjalide komplekt või ligipääs sellele:

- Juhised tervishoiutöötajatele
- Patsiendi kaart

Tervishoiutöötajate teabematerjal:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Juhised tervishoiutöötajatele

Juhised tervishoiutöötajatele:

- Belsutifaani manustamine rasedale naisele võib põhjustada embrüo ja loote kahjustusi, sh loote surma.
- Belsutifaan on vastunäidustatud rasedatele, kes saavad von Hippeli-Lindau (VHL) sündroomile iseloomulike kasvujate ravi.
- Belsutifaani ei tohi kasutada raseduse ajal naistel, kes saavad neerurakk-kartsinoomi ravi, välja arvatud juhul kui ravi belsutifaaniga on hädavajalik naise kliinilise seisundi tõttu.
- Üksikasjalikud juhised, kuidas vähendada rasestumisvõimeliste naiste võimalikku riski raseduseaegseks ravimiga kokkupuutumiseks, mis põhinevad järgmistel soovitusel:
 - Enne belsutifaaniga ravi alustamist tuleb teha rasedustest.
 - Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama üliefektiivset rasestumisvastast meetodit ravi ajal belsutifaaniga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist.
 - Patsiendile tuleb selgitada, et belsutifaan võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Seepärast tuleb kasutada mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit või lasta oma meessoost partneril kasutada kondoomi.
 - Enne belsutifaaniga ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelisi naissoost patsiente teavitada embrüo- ja lootekahjustuse võimalikust riskist ning sobivatest rasestumisvastastest vahenditest.
- Vajadus katkestada ravi belsutifaaniga, kui patsient kavatseb rasestuda või kui rasedus on tuvastatud.
- Pakendis on kaasas patsiendi kaart. Enne ravi alustamist peavad tervishoiutöötajad selgitama igale rasestumisvõimelisele naissoost patsiendile, mis on patsiendi kaardi eesmärk.

Patsiendi kaart:

- Rasedatel ei tohi belsutifaani kasutada, sest belsutifaani kasutamine raseduse ajal võib põhjustada loote kahjustusi, sh loote surma.
- Väljendid kirjeldamaks seda, kuidas vähendada võimalikku riski raseduseaegseks ravimiga kokkupuuteks, mis põhinevad järgmistel soovitusel:
 - Enne belsutifaaniga ravi alustamist tuleb teha rasedustest.
 - Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama üliefektiivset rasestumisvastast meetodit ravi ajal belsutifaaniga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist.
 - Belsutifaan võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Seepärast tuleb kasutada mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit või lasta oma meessoost partneril kasutada kondoomi.
 - Kui naine rasestub ravi ajal belsutifaaniga, peab ta viivitamatult pöörduma oma raviarsti poole.
- Belsutifaani määranud arsti kontaktandmed.
- Rasestumisvõimelisi naisi tuleb juhendada, et nad räägiksid tervishoiutöötajaga belsutifaani võtmise ajal kasutatavatest rasestumisvastastest vahenditest.
- Patsienti tuleb juhendada, et ta loeks pakendi infolehest lisainfot belsutifaani ohutuse kohta.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Kinnitamaks belsutifaani monoterapia efektiivsust ja ohutust von Hippeli-Lindau haigusega täiskasvanud patsientidel, kes vajavad kaasuva lokaalselt piirdunud neerurakk-kartsinoomi (RCC), kesknärvisüsteemi (KNS) hemangioblastoomide või pankrease neuroendokriinsete kasvajat (pNET) ravi ning kellele lokaliseeritud protseduurid ei sobi, peab müügiiloa hoidja esitama käimasoleva uuringu MK-6482-004 (avatud II faasi üheharuline uuring belsutifaani pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse täiendavaks hindamiseks von Hippeli-Lindau haigusega seotud neerurakk-kartsinoomiga patsientide ravis) lõpptulemused.	2027 I kvartal
Kinnitamaks belsutifaani monoterapia efektiivsust ja ohutust von Hippeli-Lindau haigusega täiskasvanud patsientidel, kes vajavad kaasuva lokaalselt piirdunud RCC, KNS hemangioblastoomide või pNETi ravi ning kellele lokaliseeritud protseduurid ei sobi, peab müügiiloa hoidja esitama vähemalt 64 patsiendi efektiivsuse ja ohutuse andmed, mis on kogutud jälgimisperioodi kestusega vähemalt 24 kuud käimasoleva uuringu MK-6482-015 (II faasi kontrollrühmata uuring belsutifaani efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks von Hippeli-Lindau haigusega seotud kasvajatega patsientidel, kellel on vähemalt 1 mõõdetav RCC, pNET või feokromotsütoom/paraganglioom (PPGL) kasvaja) kohordis B1.	2027 I kvartal

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

WELIREG 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
belzutifanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg belsutifaani.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1893/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

WELIREG 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
MITMIKPAKENDI VÄLISKARP – KOOS SINISE RAAMIGA**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

WELIREG 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
belzutifanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg belsutifaani.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Mitmikpakend: 90 (3 pakendit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1893/002 Mitmikpakend: 90 (3 pakendit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

WELIREG 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI SISEKARP – ILMA SINISE RAAMITA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

WELIREG 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
belzutifanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg belsutifaani.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid
30 õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1893/002 Mitmikpakend: 90 (3 pakendit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

WELIREG 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

WELIREG 40 mg tabletid
belzutifanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

PATSIENDI KAART

Welireg ▼ (belsutifaan)

- Ärge võtke WELIREGi von Hippeli-Lindau haiguse raviks, kui te olete rase.
- Kui te olete rase ja vajate neerurakk-kartsinoomi (RCC) ravi, rääkige oma arstiga WELIREGi kasutamisest.
- WELIREG võib kahjustada loodet ja põhjustada raseduse katkemist. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.
- Enne kui te alustate WELIREGi võtmist, teeb arst teile rasedustesti.
- Te ei tohi rasestuda WELIREGi võtmise ajal.

Rasestumisvastased vahendid (kontratseptsioon)

- Kui te olete rasestumisvõimeline naine:
 - Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid, nagu rasestumisvastased tabletid, süsted või transdermaalsed plaastrid ei pruugi WELIREGi võtmise ajal nii hästi toimida.
 - WELIREGi võtmise ajal ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimast annust peate te:
 - kasutama tõhusat mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit (kontratseptsioon) või
 - laskma oma meessoost partneril kasutada kondoomi.
- Arutage oma arsti või apteekriga, milliseid rasestumisvastaseid vahendeid on teil WELIREGi võtmise ajal kõige parem kasutada.
- Teatage viivitamatult oma arstile, kui ravi ajal selgub, et olete rasestunud või arvate, et võite olla rase.

Lisateavet leiate patsiendiinfot sisaldavast WELIREGi pakendi infolehest.

Olulised kontaktandmed

Arsti nimi _____

Telefon kabinetis _____

Telefon töövälisel ajal _____

Minu nimi _____

[MSD logo]

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

WELIREG 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid belsutifaan (*belzutifanum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Pakendis on ka patsiendi kaart, mis on mõeldud rasestumisvõimelistele naistele. Palun lugege see läbi, sest seal on teile vajalikku teavet, mida peate meeles pidama enne ravi WELIREGiga ja ravi ajal.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on WELIREG ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne WELIREGi võtmist
3. Kuidas WELIREGi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas WELIREGi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on WELIREG ja milleks seda kasutatakse

WELIREG on vähiravim, mis sisaldab toimeainet belsutifaani.

WELIREGi kasutatakse täiskasvanutel järgmiste haiguste raviks:

- heledarakulise komponendiga neerurakk-kartsinoom (*renal cell carcinoma*, RCC) – teatud tüüpi neeruvähk. Seda kasutatakse, kui vähk on kaugelearenenud (edasi levinud) pärast immuunsüsteemi (PD-1 või PD-L1 inhibiitor) ja vähkkasvaja veresooni (VEGF-i suunatud ravi) mõjutavat ravi.
- von Hippeli-Lindau (VHL) sündroom (geneetiline seisund, mis põhjustab kasvaja ja tsüstide teket teatud kehaosades), kui vajalik on neerurakk-kartsinoomi (RCC), kesknärvisüsteemi hemangioblastoomide (pea- ja seljaaju kasvaja) või kõhunäärme neuroendokriinse kasvaja ehk teatud tüüpi kõhunäärmevähi ravi ning kui kirurgiline ravi või muud lokaliseeritud protseduurid ei sobi.

WELIREGi toimeaine belsutifaan blokeerib valgu, mida nimetatakse hüpoksiast indutseeritavaks faktor 2-alfaks (HIF-2 α). See valk aitab kontrollida rakkude ja veresoonte kasvamist, mis on osa kasvaja tekkimise ja leviku protsessist.

2. Mida on vaja teada enne WELIREGi võtmist

WELIREGi ei tohi võtta

- kui olete belsutifaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- kui olete rase ja teil on vaja ravida von Hippeli-Lindau haigust (vt lõik „Rasedus“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne WELIREGi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on probleemid hingamisega
- kui teie vere punaliblede arv on väike (aneemia)
- kui teil on von Hippeli-Lindau haigus koos pea- ja seljaaju kasvajatega

Vere punaliblede väike arv (aneemia)

Ravi WELIREGiga võib põhjustada aneemiat (vere punaliblede väike arv). Teatage oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- hingeldus
- väsimustunne (kurnatus)
- pearinglus
- kahvatu nahk.

Arst jälgib teid aneemia suhtes enne WELIREGiga ravi alustamist ja ravi ajal. Kui teil tekib raske aneemia, võib arst alustada ravi ravimitega, mis teadaolevalt stimuleerivad vere punaliblede teket (erütropoeesi stimuleerivad ained) ja/või teha vereülekande ning peatada ravi WELIREGiga, kuni aneemia on taandunud, või lõpetada jäädavalt ravi WELIREGiga.

Vere vähenenud hapnikusisaldus (hüpoksia)

Ravi WELIREGiga võib põhjustada hüpoksia. Teatage viivitamatult oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- hingeldus
- kiire südame löögisagedus
- kiire hingamine
- suuümbruse naha sinakas värv
- võimetus rääkida täislausetega ilma vahepeal hinge tõmbamata
- ebatavaline väsimus
- segasus.

Arst jälgib teid hüpoksia suhtes enne WELIREGiga ravi alustamist ja ravi ajal. Kui teil tekib raske hüpoksia, võib arst alustada hapnikravi või lõpetada ravi WELIREGiga. Ravi WELIREGiga alustatakse uuesti väiksema annusega. Hüpoksia kordumisel lõpetab arst teie ravi WELIREGiga. Mõnel juhul, kui teil tekib väga raske hüpoksia, võib arst teie ravi WELIREGiga jäädavalt lõpetada.

Pea- ja seljaaju veritsus (kesknärvisüsteemi veritsus)

von Hippeli-Lindau haiguse ravi WELIREGiga võib põhjustada pea- ja seljaaju veritsust, kui teil on pea- ja/või seljaaju kasvaja. Teatage viivitamatult oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- tugev peavalu
- nägemishäired
- tugev unisus
- ühe kehapoole suur nõrkus
- lihaste kordineerimata liigutused
- tugev valu kaelas või seljas
- valu-, temperatuuri- ja puutetundlikkuse kadu

Lapsed ja noorukid

WELIREGi ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Ei ole teada, kas WELIREGi kasutamine neil patsientidel on ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja WELIREG

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sest WELIREG võib mõjutada mõnede ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada WELIREGi toimet.

WELIREG võib mõjutada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet. WELIREGi võtmise ajal ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimast annust peate:

- kasutama efektiivset mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit (kontratseptsioon) või
- laskma oma meessoost partneril kasutada kondoomi.

Rasedus

Ärge võtke WELIREGi von Hippeli-Lindau haiguse raviks, kui te olete rase.

Kui te olete rase ja vajate RCC ravi, rääkige oma arstiga WELIREGi kasutamisest.

WELIREG võib kahjustada loodet ja põhjustada raseduse katkemist. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Enne kui te alustate WELIREGi võtmist, teeb arst teile rasedustesti.

Te ei tohi rasestuda WELIREGi võtmise ajal.

Kui te olete rasestumisvõimeline naine:

- hormonaalsed rasestumisvastased vahendid, nagu rasestumisvastased tabletid, süsted või transdermaalsed plaastrid ei pruugi WELIREGi võtmise ajal nii hästi toimida.
- WELIREGi võtmise ajal ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimast annust peate te
 - kasutama tõhusat mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit (kontratseptsioon) või
 - laskma oma meespartneril kasutada kondoomi.

Arutage oma arsti või apteekriga, milliseid rasestumisvastaseid vahendeid on teil WELIREGi kasutamise ajal kõige parem kasutada.

Viljakus

WELIREG võib nii meestel kui naistel põhjustada viljakusprobleeme, mis võivad mõjutada teie võimet saada lapsi. Kui see teeb teile muret, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Imetamine

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te toidate last rinnaga või kavatsete last rinnaga toita.

On teadmata, kas WELIREG eritub rinnapiima. Selle ravimi võtmine imetamise ajal võib kahjustada teie last. Te peate koos arstiga otsustama, kas te hakkate võtma WELIREGi või imetate last. Ärge tehke mõlemat korraga. Kui te soovite alustada rinnaga toitmist, peate te ootama vähemalt üks nädal pärast WELIREGi viimase annuse võtmist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

WELIREGi võtmise ajal võite te tunda pearinglust või väsimust. Kui see juhtub, ärge juhtige sõidukeid ega töötage masinatega, kuni pearinglus ja väsimus on taandunud.

WELIREG sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas WELIREGi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

- Soovitatav annus on 120 mg üks kord ööpäevas. Võtke kolm 40 mg tabletti üks kord ööpäevas, iga päev ligikaudu samal kellaajal.
- Kui teil tekivad WELIREGi võtmise ajal teatud kõrvaltoimed, võib arst vähendada teie annust, ravi lühiajaliselt katkestada või täiesti lõpetada (vt lõik 4).

Kuidas ravimit võtta

Neelake tabletid alla tervelt – ärge purustage neid. Ei ole teada, kas see ravim toimib, kui tabletid ei ole terved.

WELIREGi võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te võtate WELIREGi rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju tablette, pöörduge abi saamiseks arsti poole või haiglasse.

Kui te unustate WELIREGi võtta

Kui teil jääb WELIREGi annus võtmata, võtke vahelejäanud annus samal päeval niipea kui võimalik. Järgmisel päeval võtke oma tavapärane WELIREGi annus.

Kui te oksendate pärast WELIREGi võtmist, ärge võtke uut annust. Järgmisel päeval võtke oma tavapärane WELIREGi annus.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

WELIREG võib põhjustada järgmisi kõrvaltoimeid, mis võivad olla tõsised (vt lõik 2):

- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia) (väga sage, võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st)
- vere hapnikusisalduse vähenemine (hüpoksia) (väga sage, võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st)
- hingamisraskus (düspnoe) (väga sage, võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

Teatage oma arstile, kui teil on mõni järgmistest sümptomitest:

- väsimustunne (kurnatus)
- kahvatu nahk
- hingeldus
- hingamisraskus
- valu rinnus
- kiire südame löögisagedus
- või pearinglus

Te võite vajada vereülekannet, kui teie vere punaliblede arv on liiga väike. Kui teie vere hapnikusisaldus on liiga väike, võite te vajada lisahapniku manustamist.

Arst teeb teile vereanalüüsi vere punaliblede arvu kontrollimiseks ja mõõdab teie vere hapnikusisaldust enne ravi WELIREGiga ja ravi ajal.

Teised kõrvaltoimed, mida võib esineda:**Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):**

- väsimustunne (kurnatus)
- pearinglustunne
- iiveldus
- veritsus (hemorraagia) (sh pea- ja seljaaju veritsus, kui teil on von Hippeli-Lindau haigusega seotud kesknärvisüsteemi hemangioblastoomid)

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kehakaalu suurenemine

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te märkate mõnda eespool loetletud kõrvaltoimetest.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas WELIREGi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud fooliumist blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui pakend on rikutud või sellel on märke võltsimisest.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida WELIREG sisaldab

- * Toimeaine on belsutifaan. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg belsutifaani.
- * Teised koostisosad on naatriumkroskarmelloos (E468) (vt lõik 2 „WELIREG sisaldab naatriumi“), hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, magneesiumstearaat (E470b), mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos (E460) ja veevaba kolloidne ränidioksiid (E551). Tableti kate sisaldab indigokarmiini alumiiniumlakki (E132), makrogooli (E1521), polüvinüülalkoholi (E1203), talki (E553b), titaandioksiidi (E171).

Kuidas WELIREG välja näeb ja pakendi sisu

WELIREG on sinine ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „177“ ja teine külj on sile. WELIREG on saadaval alumiinium/alumiinium blistrites. Igas pakendis on 30 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas mitmikpakendis on 90 (kolm pakendit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

IV LISA
EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA
ANDMISE KOHTA

Euroopa Ravimiameti järeldused:

- **Tingimuslik müügiluba**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamusel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda tingimusliku müügiloa, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.