

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WELIREG 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg belsutifaania (belzutifan).
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).
Sininen, soikea tabletti, jonka koko on noin 13 x 8 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”177”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Munuaissolukarsinooma

WELIREG on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana aikuispotilailla, joilla on edennyt kirkassoluinen munuaissolukarsinooma ja joiden tauti on edennyt heidän saatuaan kaksi tai useamman hoitolinjan, joihin on sisältynyt PD-(L)1:n estäjä ja vähintään kaksi VEGF-kasvutekijään kohdennettua täsmähoitoa.

von Hippel-Lindaun (VHL) tautiin liittyvät kasvaimet

WELIREG on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana aikuispotilailla, joilla on von Hippel-Lindaun tauti ja jotka tarvitsevat hoitoa von Hippel-Lindaun tautiin liittyvän paikallisen munuaissolukarsinooman tai paikallisten von Hippel-Lindaun tautiin liittyvien keskushermoston hemangioblastoomien tai haiman neuroendokriinisten kasvainten (pNET) vuoksi ja joille paikalliset toimenpiteet eivät sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Syövän hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sen toteuttamista.

Annostus

Suosittelun WELIREG-annos on 120 mg belsutifaania (kolme 40 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa, samaan aikaan joka päivä.

Hoitoa on jatkettava, kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

Annoksen jättäminen väliin

Jos WELIREG-annos jää väliin, se voidaan ottaa mahdollisimman pian samana päivänä. Seuraavana päivänä jatketaan tavanomaisen vuorokausiannoksen käyttöä. Väliin jääneen annoksen korvaamiseksi ei pidä ottaa ylimääräisiä tabletteja.

Jos potilas oksentaa milloin tahansa WELIREG-valmisteen ottamisen jälkeen, hänen ei pidä ottaa uutta annosta. Seuraava annos otetaan seuraavana päivänä.

Annosmuutokset

Taulukossa 1 on yhteenveto WELIREG-valmisteen suositelluista annosmuutoksista haittavaikutusten vuoksi.

Taulukko 1: Suositellut annosmuutokset

Haittavaikutukset	Vaikeusaste*	Annoksen muuttaminen
Anemia (ks. kohta 4.4)	Aste 3 (hemoglobiini < 80 g/l; verensiirron tarve)	- Hoito keskeytetään, kunnes haittavaikutus on korjautunut asteen ≤ 2 tasolle - Hoitoa jatketaan samalla tai pienennetyllä annoksella (annosta pienennetään 40 mg:n verran); harkitaan hoidon lopettamista anemian vaikeusasteen ja pitkittymisen mukaan
	Aste 4 (hengenvaaralliset seuraukset tai kiireellisen toimenpiteen tarve)	- Hoito keskeytetään, kunnes haittavaikutus on korjautunut asteen ≤ 2 tasolle - Hoitoa jatketaan pienennetyllä annoksella (annosta pienennetään 40 mg:n verran) tai hoito lopetetaan pysyvästi, jos haittavaikutus uusiutuu asteen 4 tasoisena
Hypoksia (ks. kohta 4.4)	Aste 3 oireeton (pienentynyt happisaturaatio levossa [esim. pulssioksimetrilla mitattu arvo < 88 % tai PaO ₂ $\leq$ 55 mmHg])	- Vaihtoehtoina hoidon jatkaminen tai hoidon keskeyttäminen, kunnes haittavaikutus on korjautunut asteen ≤ 2 tasolle - Hypoksian vaikeusasteen ja pitkittymisen mukaan hoitoa joko jatketaan pienennetyllä annoksella (annosta pienennetään 40 mg:n verran) tai hoito lopetetaan
	Aste 3 oireinen (pienentynyt happisaturaatio)	Hoito keskeytetään, kunnes haittavaikutus on korjautunut asteen ≤ 2 tasolle

Haittavaikutukset	Vaikeusaste*	Annoksen muuttaminen
	levossa [esim. pulssioksimetrilla mitattu arvo < 88 % tai PaO ₂ ≤ 55 mmHg])	Hypoksian vaikeusasteen ja pitkittymisen mukaan hoitoa joko jatketaan pienennetyllä annoksella (annosta pienennetään 40 mg:n verran) tai hoito lopetetaan
	Aste 4 (hengenvaarallinen hengitystien vaarantuminen; kiireellisen toimenpiteen [esim. trakeostomian tai intuboinnin] tarve)	Hoito lopetetaan pysyvästi
Muut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8)	Aste 3	- Lääkkeen anto keskeytetään, kunnes haittavaikutus on korjautunut asteen ≤ 2 tasolle - Haittavaikutuksen vaikeusasteen ja pitkittymisen mukaan harkitaan hoidon jatkamista pienennetyllä annoksella (annosta pienennetään 40 mg:n verran) - Hoito lopetetaan pysyvästi, jos haittavaikutus uusiutuu asteen 3 tasoisena
	Aste 4	Hoito lopetetaan pysyvästi

*Perustuu National Cancer Institute -organisaation (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events -luokitukseen (CTCAE), versio 5.0

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttamista ei suositella iäkkäiden potilaiden hoidossa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on lievä (kokonaisbilirubiini ≤ viitealueen yläraja [ULN] ja aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] > ULN tai kokonaisbilirubiini > 1 – 1,5 x ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa) tai kohtalainen (kokonaisbilirubiini alueella > 1,5 x ULN ja ≤ 3 x ULN ja

ASAT-arvo mikä tahansa tai Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Beltsutifaania ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1). Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

WELIREG otetaan suun kautta.

Tabletit niellään kokonaisina, ja ne voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Tabletteja ei saa jakaa, murskata eikä pureskella, sillä ei tiedetä, vaikuttaako tämä beltsutifaanin imeytymiseen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus potilailla, joilla on VHL-tautiin liittyviä kasvaimia (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Anemia

Potilailla, jotka ovat saaneet beltsutifaania kliinisissä tutkimuksissa, on ilmoitettu anemiasa (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava anemian varalta ennen beltsutifaanihoidon aloittamista ja säännöllisesti koko hoidon ajan. Jos potilaalle kehittyy asteen 3 anemia, beltsutifaanihoito on keskeytettävä ja potilasta on hoidettava tavanomaisen lääketieteellisen käytännön mukaisesti, muun muassa antamalla erytropoiesia stimuloivaa ainetta (ESA), kunnes anemia on korjautunut asteen ≤ 2 tasolle (lisätiedot, ks. erytropoiesia stimuloivien aineiden valmisteyhteenvedot). Jos asteen 3 anemia uusiutuu, beltsutifaanihoito on lopetettava. Jos potilaalle kehittyy asteen 4 anemia, beltsutifaanihoito on keskeytettävä; jos asteen 4 anemia uusiutuu, hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Hypoksia

Potilailla, jotka ovat saaneet beltsutifaania kliinisissä tutkimuksissa, on ilmoitettu hypoksiaa (ks. kohta 4.8). Potilaiden happisaturaatiota on seurattava pulssioksimetrialla ennen beltsutifaanihoidon aloittamista ja säännöllisesti koko hoidon ajan. Asteen 3 oireettomassa hypoksiassa on harkittava lisähapen antamista ja hoidon jatkamista tai keskeyttämistä. Jos hoito keskeytetään, beltsutifaanin antoa on jatkettava pienennetyllä annoksella. Jos potilaalla on asteen 3 oireinen hypoksia, beltsutifaanihoito on keskeytettävä, hypoksia on hoidettava ja beltsutifaanihoitoa on jatkettava pienennetyllä annoksella. Jos oireinen hypoksia uusiutuu edelleen, hoito on lopetettava. Asteen 4 hypoksian yhteydessä hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Alkio- ja sikiötoksisuus: Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Beltsutifaani saattaa aiheuttaa ihmisellä alkio- ja sikiövauriota, mukaan lukien sikiökuolemat (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Jos potilas on nainen ja voi tulla raskaaksi, raskaustilanne on tarkastettava ennen beltsutifaanihoidon aloittamista.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokkaita ehkäisymenetelmiä beltsutifaanihoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen sikiöön kohdistuvan mahdollisen riskin vuoksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Keskushermoston verenvuoto potilailla, joilla on VHL-tautiin liittyviä keskushermoston hemangioblastoomia

Keskushermoston verenvuotoja, myös kuolemaan johtanut tapaus, on havaittu potilailla, joilla on VHL-tautiin liittyviä keskushermoston hemangioblastoomia. Lääkärin on oltava varovaisia keskushermoston verenvuodon oireiden tai löydösten suhteen potilailla, joilla on VHL-tautiin liittyviä keskushermoston hemangioblastoomia ja jotka saavat belsutifaanihoitoa.

Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset ja farmakogenomiikan tutkimukset viittaavat siihen, että belsutifaani metaboloituu UGT2B17:n ja CYP2C19:n välityksellä ja että belsutifaani indusoi CYP3A4:n toimintaa pitoisuudesta riippuvaisella tavalla.

Belsutifaanin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Belsutifaanin samanaikainen käyttö CYP3A4:n substraattien (kuten hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden) kanssa pienentää CYP3A4:n substraattien pitoisuuksia, mikä saattaa huonontaa näiden substraattien tehoa. Tehon huononeminen saattaa olla voimakkaampaa potilailla, jotka ovat sekä UGT2B17:n että CYP2C19:n suhteen hitaita metaboloijia (ks. kohta 5.2). On vältettävä belsutifaanin samanaikaista käyttöä sellaisten herkkien CYP3A4:n substraattien kanssa, joiden kohdalla hyvin vähäinen pitoisuuden pieneneminen saattaa johtaa substraattilla toteutetun hoidon epäonnistumiseen. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, herkän CYP3A4:n substraatin annosta suurennetaan kyseisen lääkkeen valmisteyhteenvedon mukaisesti.

Belsutifaanin samanaikainen käyttö hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa saattaa johtaa ehkäisyyn pettämiseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.6) tai läpäisyvuotojen lisääntymiseen. Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäviä potilaita on kehotettava käyttämään jotakin ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää tai potilaiden miespuolisia kumppaneita on kehotettava käyttämään kondomia belsutifaanihoidon aikana.

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa 120 mg:n belsutifaaniannosten toistuva anto kerran vuorokaudessa pienensi midatsolaamin AUC-arvoa (kuvaajan alle jäävä pinta-ala) 40 %. Tämä viittaa siihen, että belsutifaani on heikko CYP3A4:n indusori. Belsutifaani saattaa aiheuttaa kohtalaista CYP3A4:n induktiota potilailla, joilla belsutifaanialtistus plasmassa on suurempi (ks. kohta 5.2).

In vitro -tietojen perusteella belsutifaanin odotetaan estävän MATE-2K-toimintaa kliinisesti merkityksellisillä altistuksilla, eikä MATE1:n estoa voida sulkea pois.

Belsutifaani on CYP2B6:n ja CYP2C8:n indusori *in vitro*. *In vivo* -tutkimuksia ei ole tehty. Samanaikainen käyttö belsutifaanin kanssa saattaa pienentää herkkien CYP2B6:n ja/tai CYP2C8:n substraattien pitoisuuksia plasmassa kliinisesti merkittävästi.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset belsutifaaniin

Belsutifaanin samanaikainen käyttö UGT2B17:n tai CYP2C19:n estäjien kanssa suurentaa belsutifaanialtistusta plasmassa, mikä saattaa suurentaa belsutifaaniin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta. Potilaita on seurattava anemian ja hypoksian varalta, ja belsutifaanin annosta on pienennettävä suositusten mukaisesti.

Voimakkaiden CYP2C19:n indusorien vaikutuksia belsutifaanialtistukseen ei ole vielä tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Jos potilas on nainen ja voi tulla raskaaksi, raskaustilanne on tarkistettava ennen belsutifaanihoidon aloittamista.

Belsutifaanin anto raskaana olevalle naiselle saattaa aiheuttaa alkio- ja sikiövauriota, mukaan lukien sikiökuolemat (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä belsutifaanihoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Belsutifaanin käyttö saattaa huonontaa hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäviä potilaita on kehoitettava käyttämään jotakin ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää tai potilaiden miespuolisia kumppaneita on kehoitettava käyttämään kondomia belsutifaanihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Belsutifaanin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Munuaissolukarsinooma

Belsutifaania ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tila edellytä hoitoa belsutifaanilla.

von Hippel-Lindau (VHL) tautiin liittyvät kasvaimet

Belsutifaanin käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Jos raskaus alkaa belsutifaanihoidon aikana, hoito on lopetettava.

Imetys

Ei ole olemassa tietoja belsutifaanin tai sen metaboliittien esiintymisestä ihmisen äidinmaidossa eikä niiden vaikutuksista imetettävään lapseen tai maidontuotantoon. On mahdollista, että imetettäville lapsille aiheutuu vakavia haittavaikutuksia, joten naisia on kehoitettava olemaan imettämättä belsutifaanihoidon aikana ja 1 viikon aikana viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehtyjen tutkimusten löydösten perusteella belsutifaani saattaa heikentää lisääntymiskykyisten urosten ja naaraiden hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3). Potilaille on kerrottava tästä mahdollisesta riskistä. Ei tiedetä, onko hedelmällisyyteen kohdistuva vaikutus korjautuva.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Belsutifaanilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Belsutifaanin annon jälkeen saattaa esiintyä heitehuimausta ja väsymystä (ks. kohta 4.8).

Potilaita on kehoitettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, kunnes he ovat kohtuullisen varmoja siitä, että belsutifaanihoito ei vaikuta heihin haitallisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Beltsutifaanin turvallisuutta on tutkittu 576 potilaalla, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia tai VHL-tautiin liittyviä paikallisia kasvaimia ja joille annettiin kliinisissä tutkimuksissa 120 mg beltsutifaania kerran vuorokaudessa. Beltsutifaanialtistuksen mediaanikesto oli 9,2 kuukautta (vaihteluväli 0,1–55,4 kuukautta).

Yleisimpiä beltsutifaanihoidon aikana esiintyneitä haittavaikutuksia olivat anemia (84,2 %), väsymys (42,7 %), pahoinvointi (24,1 %), hengenahdistus (21,4 %), heitehuimaus (17,9 %) ja hypoksia (16,3 %).

Yleisimpiä asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia olivat anemia (28,8 %) ja hypoksia (12,2 %). Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat hypoksia (7,1 %), anemia (4,7 %) ja hengenahdistus (1,2 %).

Yleisimpiä beltsutifaanihoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat anemia (7,1 %), hypoksia (5,4 %), väsymys (2,6 %), pahoinvointi (2,4 %), hengenahdistus (1,7 %) ja heitehuimaus (1,6 %). Yleisimpiä haittavaikutuksia, jotka johtivat beltsutifaaniannoksen pienentämiseen, olivat hypoksia (6,3 %), anemia (3,8 %) ja väsymys (1,7 %). Yleisin beltsutifaanin käytön lopettamiseen johtanut haittavaikutus oli hypoksia (1,4 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 luetellaan beltsutifaanihoitoa saaneita potilaita koskevassa yhdistetyssä aineistossa (n = 576) tai markkinoilletulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 2: Haittavaikutukset belsutifaanihoitoa saaneilla potilailla*

Haittavaikutus	Kaikki asteet	Aste 3–4
Veri ja imukudos		
Anemia [†]	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hermosto		
Heitehuimaus	Hyvin yleinen	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Hengenahdistus	Hyvin yleinen	Yleinen
Hypoksia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Verisuonisto		
Verenvuoto ^{‡#}	Hyvin yleinen	Yleinen
Ruoansulatuselimistö		
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Väsymys	Hyvin yleinen	Yleinen
Tutkimukset		
Painon nousu	Yleinen	Yleinen

*Taulukossa 2 esitetyt haittavaikutusten esiintymistiheydet saattavat johtua osittain perussairaudesta.

[†]Anemiaan sisältyy anemia ja hemoglobiiniarvon lasku.

[‡]Tähän sisältyy erilaisia verenvuototapahtumia eri alueilla. Tapahtumia ei ole lueteltu erikseen.

Seuraavia verenvuototermejä esiintyi vähintään viidellä belsutifaanihoitoa saaneella potilaalla: verivirtsaisuus, veriyskä, kontuusio ja nenäverenvuoto (mikä tahansa aste) ja verivirtsaisuus (asteet 3–4).

[#]Tähän sisältyy keskushermoston verenvuoto (yksi tapaus johti kuolemaan) (ks. kohta 4.4).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Anemia (ks. kohta 4.4)

Anemiaa esiintyi 83 %:lla belsutifaania saaneista potilaista, joilla oli edennyt munuaissolukarsinoma. 32 %:lla oli asteen 3 anemia ja 0,5 %:lla oli asteen 4 anemia. Mediaaniaika anemian alkamiseen oli 29 päivää (vaihteluväli 1 päivä – 27 kuukautta). Anemiapotilaista 22 % sai vain verensiirtoja, 20 % sai vain erytropoiesia stimuloivia aineita ja 14 % sai sekä verensiirtoja että erytropoiesia stimuloivia aineita. Erytropoiesia stimuloivien aineiden annosten mediaanimäärä potilasta kohden oli 6,5 (vaihteluväli 1–87). Potilaat saivat erytropoiesia stimuloivaa ainetta hemoglobiinipitoisuuksien ja lääkärin harkinnan mukaisesti (ks. kohta 5.1).

Anemiaa esiintyi 90,2 %:lla potilaista, joilla oli VHL-tautiin liittyviä kasvaimia ja jotka saivat belsutifaania. 11,5 %:lla potilaista oli asteen 3 anemia. Mediaaniaika anemian alkamiseen (kaikkien asteiden tapahtumat) oli 30 päivää (vaihteluväli 1 päivä – 8 kuukautta). Anemiapotilaista 1,8 % sai vain verensiirtoja, 16,4 % sai vain erytropoiesia stimuloivia aineita ja 9,1 % sai sekä verensiirtoja että erytropoiesia stimuloivia aineita. Erytropoiesia stimuloivien aineiden annosten mediaanimäärä potilasta kohden oli 5 (vaihteluväli 1–35). Potilaat saivat erytropoiesia stimuloivaa ainetta hemoglobiinipitoisuuksien ja lääkärin harkinnan mukaisesti (ks. kohta 5.1).

Asteen 3 anemian ilmaantuvuus suureni belsutifaanialtistuksen suurentuessa potilailla, joilla hemoglobiinipitoisuus oli lähtötilanteessa < 120 g/l (ks. kohta 4.4).

Hypoksia (ks. kohta 4.4)

Hypoksiaa esiintyi 15 %:lla belsutifaania saaneista potilaista, joilla oli edennyt munuaissolukarsinoma. 10 %:lla potilaista oli asteen 3 hypoksia ja 0,3 %:lla asteen 4 hypoksia. Hypoksiapotilaista 70 % sai happihoitoa. Mediaaniaika hypoksian alkamiseen oli 31 päivää (vaihteluväli 1 päivä – 21 kuukautta).

Hypoksiaa (aste 3) ilmoitettiin 1,6 %:lla potilaista, joilla oli VHL-tautiin liittyviä kasvaimia ja jotka saivat belsutifaania. Aika hypoksian alkamiseen oli 56 päivää.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Belsutifaanin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Epäillyn yliannostuksen yhteydessä on tarvittaessa keskeytettävä belsutifaanihoito ja aloitettava tukihoito. Suurin kliinisesti tutkittu belsutifaaniannos oli 240 mg:n kokonaisvuorokausiannos (120 mg kahdesti vuorokaudessa tai 240 mg kerran vuorokaudessa). Asteen 3 hypoksiaa esiintyi, kun annos oli 120 mg kahdesti vuorokaudessa. Asteen 4 trombositopeniaa esiintyi, kun annos oli 240 mg kerran vuorokaudessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, muut antineoplastiset lääkeaineet. ATC-koodi: L01XX74

Vaikutusmekanismi

Belsutifaani on hypoksiassa indusoituva tekijä 2 alfa -transkriptiotekijän (HIF-2 α) estäjä. Kun happipitoisuus on normaali, VHL-proteiini hajottaa HIF-2 α -tekijää. VHL-proteiinin toiminnan heikentyminen johtaa HIF-2 α :n kumuloitumiseen. Tämän seurauksena HIF-2 α siirtyy tumaan ja säätelee geeniekspressiota, joilla on yhteys solujen proliferaatioon, angiogeneesiin ja kasvainten kasvuun. Belsutifaani sitoutuu HIF-2 α -tekijään. Hypoksian tai VHL-proteiinin toiminnan heikentymisen yhteydessä belsutifaani salpaa HIF-2 α :n ja HIF-1 β :n vuorovaikutuksen, mikä johtaa HIF-2 α :n kohdegeenien transkription ja ekspression vähenemiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kiertävän erytropoietiinin (EPO) pitoisuuksia potilaiden plasmassa seurattiin HIF-2 α :n eston farmakodynaamisena markkerina. EPO-pitoisuuksien pienenemisen todettiin riippuvan annoksesta/altistuksesta, ja pitoisuuksien pienenemisen todettiin tasaantuvan, kun altistus oli sellainen kuin yli 120 mg:n annoksilla kerran vuorokaudessa saavutetaan. EPO:n suppressio oli voimakkaimmillaan, kun belsutifaania oli annettu 2 perättäisen viikon ajan (pitoisuudet pienenevät lähtötasosta keskimäärin noin 60 %). Keskimääräiset EPO-pitoisuudet palautuivat vähitellen lähtötasolle 12 hoitoviikon jälkeen.

Belsutifaanin suositellulla annoksella (120 mg kerran vuorokaudessa) ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia QTc-aikaan.

Kliininen teho

Kliininen tutkimus aikuispotilailla, joilla oli edennyt munuaissolukarsinoma

Belsutifaanin tehoa arvioitiin LITESPARK-005-tutkimuksessa, joka oli avoin, satunnaistettu, aktiivikontrolloitu vaiheen 3 kliininen tutkimus. Tutkimuksessa vertailtiin belsutifaania ja everolimuusia 746 potilaalla, joilla oli leikkaukseen soveltumaton, paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen kirkassoluinen munuaissolukarsinoma. Tauti oli edennyt sen jälkeen, kun potilaat olivat saaneet PD-1/L1-toimintaan kohdennettuja immuuniaktivaation vapauttajia ja VEGF-reseptoriin

kohdennettuja täsmähoitoja joko peräkkäin tai yhdistelmähoitona. Potilaat olivat voineet saada aiemmin enintään kolme hoito-ohjelmaa, ja heidän tautinsa oli oltava mitattavissa RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli hypoksiaa, aktiivisia keskushermostoetäpesäkkeitä tai kliinisesti merkittävä sydänsairaus. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan 120 mg belsutifaania tai 10 mg everolimuusia suun kautta kerran vuorokaudessa. Satunnaistamisessa käytettiin ositustekijöinä International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) riskiluokkia (suotuisa vs. kohtalainen vs. huono ennuste) ja aiempien VEGF-reseptoriin kohdennettujen täsmähoitojen määrää (1 vs. 2–3).

Potilaiden tilanne arvioitiin radiologisesti viikolla 9 satunnaistamisen jälkeen, sitten 8 viikon välein viikolle 49 asti ja tämän jälkeen 12 viikon välein.

LITESPARK-005-tutkimuksen 746 potilaasta 369 potilasta oli saanut kahden tai useamman hoitolinjan hoitoa, ja hoitoihin oli sisältynyt PD-(L)1:n estäjä ja vähintään kaksi VEGF-kasvutekijään kohdennettua täsmähoitoa. Kyseisten potilaiden tiedot lähtötilanteessa olivat seuraavat: iän mediaani 63 vuotta (vaihteluväli 33–82 vuotta), 40 % oli vähintään 65-vuotiaita; 11 % oli vähintään 75-vuotiaita; 79 % oli miehiä; 78 % oli valkoihoisia; 12 % oli aasialaisia; 1 % oli mustaihoisia tai afrikkalaisamerikkalaisia; 42 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 56 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 1. Aiemmat hoitolinjat: 17 % potilaista oli saanut kahden, 81 % oli saanut kolmen ja 2 % oli saanut neljän aiemman hoitolinjan hoitoa. Potilaiden jakautuminen IMDC:n riskiluokkiin oli seuraava: 22 %:lla oli suotuisa ennuste, 66 %:lla kohtalainen ennuste ja 12 %:lla huono ennuste.

Ensisijaiset tehoa mittaavat tulosmuuttujat olivat elinaika ilman taudin etenemistä (PFS), jonka mittasi sokkoutettu, riippumaton keskitetty arviointitoimikunta (BICR) käyttäen RECIST v1.1 -kriteerejä, ja kokonaiselinaika (OS). Toissijaisiin tehoa mittaaviin lopputulosmuuttujiin kuuluivat objektiivisten vasteiden osuus (ORR) ja vasteen kesto (DOR), jotka arvioi BICR käyttäen RECIST v1.1 -kriteerejä. Tutkimuksessa todettiin koko tutkimuspopulaatiossa tilastollisesti merkitsevästi parempi PFS (riskisuhde [HR]: 0,75 [95 % CI 0,63; 0,90], p-arvo 0,00077) ja ORR (21,9 % vs. 3,5 %, p-arvo < 0,00001) belsutifaanihoitoon satunnaistetuilla potilailla kuin everolimuusihoitoon satunnaistetuilla ennalta määritellyn välianalyysin ajankohtana (seuranta-ajan mediaani 13,5 kuukautta [vaihteluväli 0,2–31,8 kuukautta]).

Taulukossa 3 on tiivistelmä LITESPARK-005-tutkimuksen keskeisistä tehon mittareista niiden potilaiden alaryhmässä, jotka olivat saaneet kahden tai useamman hoitolinjan hoitoa ja joiden saamiin hoitoihin oli sisältynyt PD-(L)1:n estäjä ja vähintään kaksi VEGF-kasvutekijään kohdennettua täsmähoitoa. Kaplan–Meier-kuvaajat elinajalle ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinajalle esitetään kuvissa 1 ja 2.

Taulukko 3: Tehoa koskevat tulokset (BICR:n arvioimina) LITESPARK-005-tutkimuksessa potilailla, jotka olivat saaneet kahden tai useamman hoitolinjan hoitoa, joihin oli sisältynyt PD-(L)1:n estäjä ja vähintään kaksi VEGF-kasvutekijään kohdennettua täsmähoitoa

Päätetapahtuma	Beltsutifaani n = 187	Everolimuusi n = 182
PFS*		
Tapahtumien määrä, n (%)	127 (67,9 %)	130 (71,4 %)
PFS:n mediaani [†] , kk (95 % CI)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
Riskisuhde (HR) [‡] (95 % CI)	0,73 (0,57; 0,94)	
OS[¶]		
Tapahtumien määrä, n (%)	128 (68,1 %)	125 (68,7 %)
OS:n mediaani [†] , kk (95 % CI)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
Riskisuhde (HR) [‡] (95 % CI)	0,94 (0,74; 1,21)	
ORR*, % (n) (95 % CI)	24,1 % (18,1; 30,8)	3,3 % (1,2; 7,0)
Täydellinen vaste, n (%)	5 (2,7 %)	0 (0 %)
Osittainen vaste, n (%)	40 (21,4 %)	6 (3,3 %)
Vasteen kesto*		
Mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

* Perustuu ensimmäiseen ennalta määritellyyn välianalyysiin (seuranta-ajan mediaani 13,5 kk).

[†] Perustana rajatulomenetelmä (Kaplan–Meierin menetelmä) rajatuille tiedoille.

[‡] Perustuu Coxin regressiomalliin.

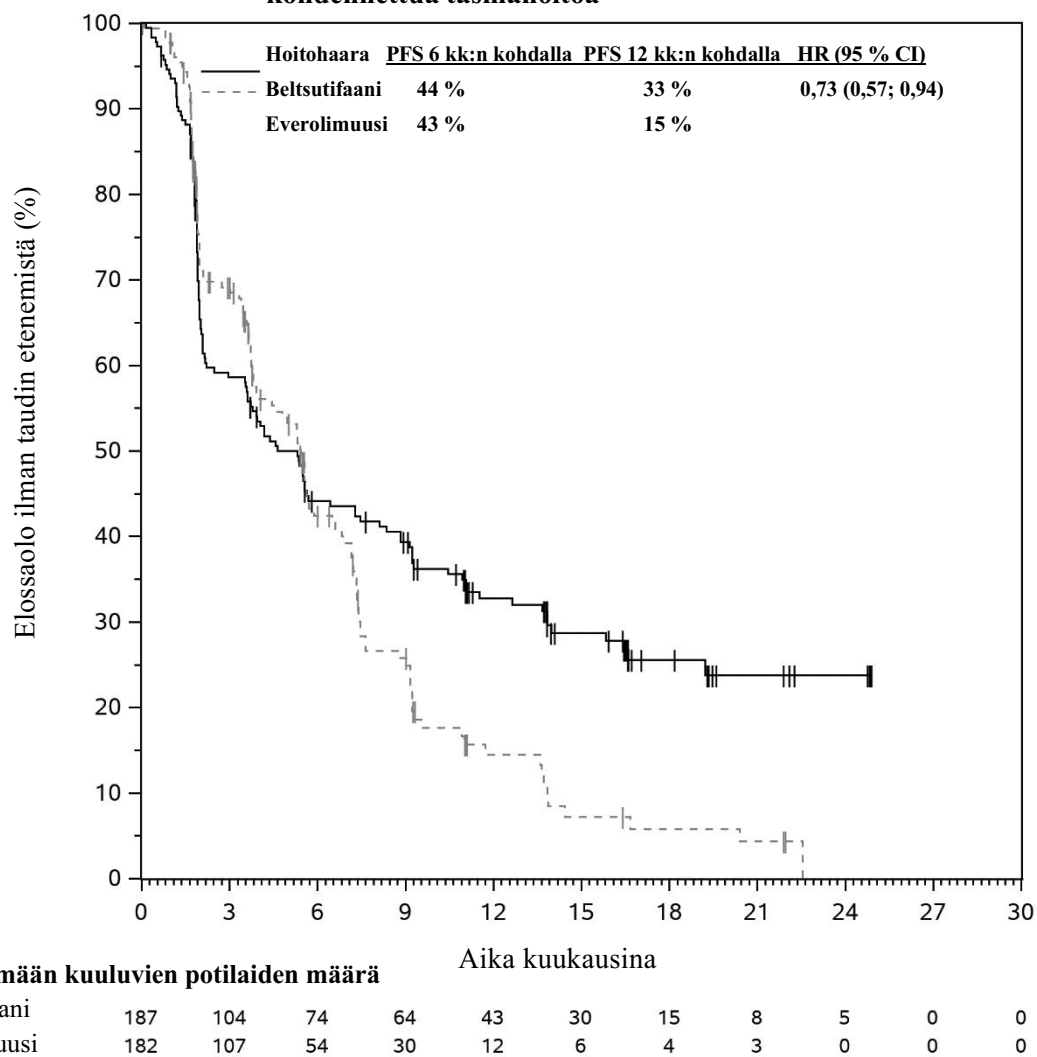
[¶] Perustuu lopulliseen analyysiin (seuranta-ajan mediaani 19,6 kk).

+ Tarkoittaa edelleen jatkuvaa vastetta

CI = Luottamusväli

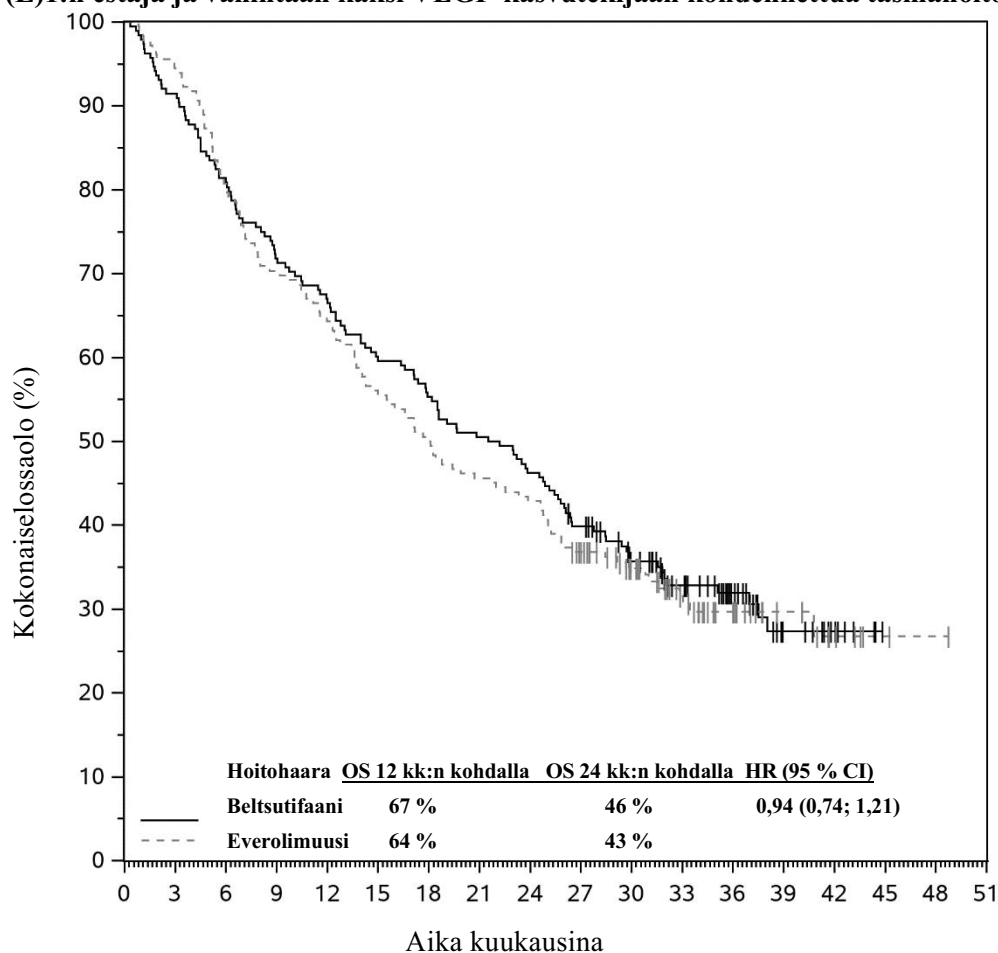
LITESPARK-005-tutkimuksessa mediaaniaika vasteen saavuttamiseen (TTR) oli 3,7 kuukautta (vaihteluväli 1,7–16,6) beltsutifaanihaarassa ja 3,0 kuukautta (vaihteluväli 1,8–5,4) everolimuusihaarassa (seuranta-ajan mediaani 13,5 kuukautta) alaryhmässä, jonka potilaat olivat saaneet kahden tai useamman hoitolinjan hoitoa ja joiden saamiin hoitoihin oli sisältynyt PD-(L)1:n estäjä ja vähintään kaksi VEGF-kasvutekijään kohdennettua täsmähoitoa.

Kuva 1: Kaplan–Meier-kuvaaja elinajalle ilman taudin etenemistä hoitohaaroittain LITESPARK-005-tutkimuksessa potilailla, jotka olivat saaneet kahden tai useamman hoitolinjan hoitoa, joihin oli sisältynyt PD-(L)1:n estäjä ja vähintään kaksi VEGF-kasvutekijään kohdennettua täsmähoitoa*



* Seuranta-ajan mediaani 13,5 kk.

Kuva 2: Kaplan–Meier-kuvaaja kokonaiselinajalle hoitohaaroittain LITESPARK-005-tutkimuksessa potilailla, jotka olivat saaneet kahden tai useamman hoitolinjan hoitoa joihin oli sisällytetty PD-(L)1:n estäjä ja vähintään kaksi VEGF-kasvutekijään kohdennettua täsmähoitoa*



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä

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

* Seuranta-ajan mediaani 19,6 kk.

Kliininen tutkimus aikuispotilailla, joilla oli von Hippel-Lindau (VHL) tautiin liittyviä kasvaimia
 Beltsutifaanin tehoa tutkittiin LITESPARK-004-tutkimuksessa, joka oli avoin vaiheen 2 kliininen tutkimus. Siihen osallistui 61 VHL-potilasta, joilla oli vähintään yksi mitattavissa oleva kiinteä kasvain (RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti määriteltynä) paikallisena munuaisissa ja jotka eivät tarvinneet välitöntä leikkaushoitoa. Potilailla saattoi olla myös muita VHL-tautiin liittyviä kasvaimia, kuten keskushermoston hemangioblastoomia tai pNET-kasvaimia. Potilaat saivat 120 mg beltsutifaania kerran vuorokaudessa. Potilaiden tilanne arvioitiin radiologisesti noin 12 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja tämän jälkeen 12 viikon välein. Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmeni toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. Potilaiden ECOG-toimintakykyluokan oli oltava 0 tai 1. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli mitä tahansa näyttöä etäpesäkkeisestä taudista (joko munuaissolukarsinoomasta tai muista VHL-tautiin liittyvistä kasvaimista), jos he tarvitsivat välittömästi kirurgisen toimenpiteen kasvaimensa hoitamiseksi, jos heille oli tehty mikä tahansa suuri kirurginen toimenpide tutkimukseenottoa edeltäneiden 4 viikon aikana, jos heillä oli ollut jokin merkittävä sydän- tai verisuonitapahtuma 6 kuukauden kuluessa ennen tutkimuslääkkeen antamista tai jos he olivat saaneet aiemmin systeemistä hoitoa VHL-tautiin liittyvän munuaissolukarsinooman vuoksi.

LITESPARK-004-tutkimukseen osallistuneiden 61 potilaan populaation ominaisuudet olivat seuraavat: iän mediaani 41 vuotta, 3,3 % oli vähintään 65-vuotiaita; 52,5 % oli miehiä; 90,2 % oli valkoihoisia; 82,0 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 16,4 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 1. 77 %:lle potilaista oli tehty aiemmin kirurginen toimenpide munuaissolukarsinooman vuoksi. Muita

potilailla todettuja VHL-tautiin liittyviä kasvaimia olivat haimamuutokset (100,0 %), joista 36,1 % oli haiman neuroendokriinisia kasvaimia, sekä keskushermoston hemangioblastoomat (82,0 %) ja verkkokalvon angioomat (19,7 %).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma VHL-tautiin liittyvän munuaissolukarsinooman hoidossa oli objektiivisten vasteiden osuus (ORR), joka mitattiin RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti radiologisen arvioinnin avulla ja jonka arvioi keskitetty, riippumaton arviointitoimikunta (IRC). Muihin tehon päätetapahtumiin kuuluivat vasteen kesto ja aika vasteen saavuttamiseen. Muihin VHL-tautiin liittyviin kasvaimiin liittyvä objektiivisten vasteiden osuus (ORR) ja näihin kasvaimiin liittyvä vasteen kesto arvioitiin toissijaisina tehon päätetapahtumina.

Taulukossa 4 on yhteenveto tehoa koskevista tuloksista VHL-tautiin liittyvien munuaissolukarsinoomakasvainten hoidossa LITESPARK-004-tutkimuksessa. Tulokset perustuvat välialalyysiin, jonka toteutusajankohtana seuranta-ajan mediaani oli 49,7 kuukautta.

Taulukko 4: Tehoa koskevat tulokset VHL-tautiin liittyvien munuaissolukarsinoomakasvainten hoidossa LITESPARK-004-tutkimuksessa

Päätetapahtuma	Beltsutifaani n = 61
ORR*, % (95 % CI)	67,2 % (54,0; 78,7)
Täydellinen vaste	11,5 %
Osittainen vaste	55,7 %
Vasteen kesto[†]	
Mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (8,6+; 44,4+)
Potilaat, joilla kesto $\geq$ 12 kk, %	100,0 %
Aika vasteeseen	
Mediaani, kk (vaihteluväli)	11,1 (2,7; 41,2)

Tehoa koskevat tiedot, kun seuranta-ajan mediaani oli 49,7 kk (tiedonkeruun katkaisupäivä 3.4.2023)

* Vaste: paras objektiivinen vaste eli vahvistettu täydellinen tai osittainen vaste

[†] Perustuu Kaplan–Meier-estimaatteihin

+ Tarkoittaa edelleen jatkuvaa vastetta

Tehon päätetapahtumiin muiden VHL-tautiin liittyvien kasvainten hoidossa kuuluivat ORR ja vasteen kesto, jotka IRC arvioi RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti. Nämä tulokset esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5: Beltsutifaanilla saavutetut tehoa koskevat tulokset muiden VHL-tautiin liittyvien kasvainten hoidossa

	Beltsutifaani n = 61	
Päätetapahtuma	Potilaat, joilla oli arviointikelpoinen keskushermoston hemangioblastooma n = 50	Potilaat, joilla oli arviointikelpoinen haiman neuroendokriininen kasvain n = 22
ORR[*], % (95 % CI)	48 % (33,7; 62,6)	90,9 % (70,8; 98,9)
Täydellinen vaste	8,0 %	50,0 %
Osittainen vaste	40,0 %	40,9 %
Vasteen kesto[†]		
Mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (0,0+, 47,5+)	Ei saavutettu (11,0+, 48,3+)
Potilaat, joilla kesto $\geq$ 12 kk, %	95,5 %	100,0 %

Tehoa koskevat tiedot, kun seuranta-ajan mediaani oli 49,7 kk (tiedonkeruun katkaisupäivä 3.4.2023)

* Vaste: paras objektiivinen vaste eli vahvistettu täydellinen tai osittainen vaste

[†] Perustuu Kaplan–Meier-estimaatteihin

+ Tarkoittaa edelleen jatkuvaa vastetta

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset beltsutifaanin käytöstä munuaiskasvainten ja VHL-taudin hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 tietoa käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Beltsutifaanin farmakokinetiikka on samankaltainen terveillä tutkittavilla ja potilailla, joilla on kiinteitä kasvaimia, mukaan lukien edennyt munuaissolukarsinoma. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella simuloitu geometrinen keskiarvo vakaassa tilassa (CV %) on C_{max} -arvon osalta 1,5 mikrog/ml (46 %) ja $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvon osalta 20,8 mikrog•h/ml (64 %) potilailla, joille annetaan 120 mg beltsutifaania. Vakaa tila saavutetaan noin 3 päivän kuluttua.

Imeytyminen

Kun beltsutifaania annettiin 120 mg:n kerta-annos suun kautta, beltsutifaanin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 1–2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta (mediaani T_{max}).

Ruoan vaikutus

Runsasrasvainen, runsaskalorinen ateria viivästytti beltsutifaanin huippupitoisuuden saavuttamista noin 2 tuntia mutta ei vaikuttanut altistukseen (AUC). C_{max} -arvo pieneni hieman (24 %)

runsasrasvaisen, runsaskalorisen aterian nauttimisen jälkeen, mutta tämä ei ollut kliinisesti merkityksellistä. Beltsutifaani voidaan siis ottaa ruoasta riippumatta.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella keskimääräinen jakautumistilavuus (CV%) on 120 l (28,5 %). 45 % beltsutifaanista sitoutuu plasman proteiineihin. Veren ja plasman beltsutifaanipitoisuuksien suhde on 0,88.

Biotransformaatio

Beltsutifaani metaboloituu pääasiassa UGT2B17:n ja CYP2C19:n välityksellä ja vähäisemmässä määrin CYP3A4:n välityksellä. Sekä UGT2B17:n että CYP2C19:n kohdalla esiintyy geneettistä polymorfismia (ks. Erityisryhmät – *Sekä UGT2B17:n että CYP2C19:n suhteen hitaat metaboloijat*).

Lääkkeiden yhteisvaikutusten arviointi in vitro

Beltsutifaani on UGT2B17:n, CYP2C19:n ja CYP3A4:n substraatti. Aktiivinen kuljetus ei vaikuta merkittävästi beltsutifaanin jakautumiseen. Beltsutifaani ei ole CYP-entsyymien, UGT-entsyymien eikä kuljettajaproteiinien estäjä lukuun ottamatta MATE-2K:ta ja mahdollisesti MATE1:tä. Beltsutifaani ei indusoi CYP1A2-entsyymiä, mutta se indusoi CYP2B6-, CYP2C8- ja CYP3A4-entsyymejä pitoisuudesta riippuvaisesti (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella keskimääräinen puhdistuma (CV%) on 5,89 l/h (60,6 %) ja keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 14 tuntia.

Kun radioaktiivisesti merkittyä beltsutifaania annettiin terveille tutkittaville suun kautta, noin 49,6 % annoksesta erittyi virtsaan ja 51,7 % ulosteeseen (lähinnä inaktiivisina metaboliitteina). Noin 6 % annoksesta erittyi kanta-aineena virtsaan.

Lineaarisuus

Plasmasta mitattu C_{max} ja AUC suurenivat suhteessa annokseen annosvälillä 40 mg – 120 mg.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Terveillä tutkittavilla ja syöpäpotilailla tehdyn, beltsutifaania koskeneen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella keskimääräisessä beltsutifaanialtistuksessa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun tutkittavia, joiden munuaisten toiminta oli normaali, verrattiin tutkittaviin, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden [eGFR:n] perusteella arvioituna). Asiaa koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa beltsutifaanialtistus (AUC_{0-INF}) potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus, oli 6 % pienempi ennen hemodialyysia ja 14 % suurempi hemodialyysin jälkeen (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Terveillä tutkittavilla ja syöpäpotilailla tehdyn, beltsutifaania koskeneen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella keskimääräisessä beltsutifaanialtistuksessa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun tutkittavia, joiden maksan toiminta oli normaali (kokonaisbilirubiini ja ASAT $\leq$ ULN), verrattiin tutkittaviin, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $\leq$ ULN ja ASAT $>$ ULN tai kokonaisbilirubiini $> 1 - 1,5 \times$ ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa). Asiaa koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa beltsutifaanialtistus (AUC_{0-INF}) oli 52 % suurempi potilailla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B). Potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole tutkittu (ks. kohta 4.2).

Sekä UGT2B17:n että CYP2C19:n suhteen hitaat metaboloijat

Potilailla, jotka ovat sekä UGT2B17:n että CYP2C19:n suhteen hitaita metaboloijia, on suurempi belsutifaanialtistus. Tämä saattaa suurentaa belsutifaanin haittavaikutusten ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Belsutifaani metaboloituu pääasiassa UGT2B17:n ja CYP2C19:n välityksellä. Näiden entsyymien aktiivisuus vaihtelee henkilöillä, joilla on erilaisia geneettisiä variantteja. Tämä saattaa vaikuttaa belsutifaanin pitoisuuksiin. Hitailla metaboloijilla tarkoitetaan henkilöitä, joilla ei katsota olevan entsyymiaktiivisuutta. Potilailla, jotka ovat sekä UGT2B17:n että CYP2C19:n suhteen hitaita metaboloijia, CYP3A4 voi olla merkittävä eliminaatioreitti.

Noin 15 % valkoihoisista, 11 % latinalaisamerikkalaisista, 6 % afrikkalaisamerikkalaisista, 38 % eteläaasialaisista ja 70 % itäaasialaisista on UGT2B17:n suhteen hitaita metaboloijia. Noin 2 % valkoihoisista, 1 % latinalaisamerikkalaisista, 5 % afrikkalaisamerikkalaisista, 8 % eteläaasialaisista ja 13 % itäaasialaisista on CYP2C19:n suhteen hitaita metaboloijia. Noin 0,3 % valkoihoisista, 0,1 % latinalaisamerikkalaisista, 0,3 % afrikkalaisamerikkalaisista, 3 % eteläaasialaisista ja 9 % itäaasialaisista on hitaita metaboloijia sekä UGT2B17:n että CYP2C19:n suhteen. Japanilaisessa väestössä oletetaan, että noin 77 % on UGT2B17:n suhteen hitaita metaboloijia, noin 19 % on CYP2C19:n suhteen hitaita metaboloijia ja noin 15 % on molempien suhteen hitaita metaboloijia. Yhdysvaltain väestössä oletetaan, että noin 16 % on UGT2B17:n suhteen hitaita metaboloijia, noin 3 % on CYP2C19:n suhteen hitaita metaboloijia ja noin 0,5 % on molempien suhteen hitaita metaboloijia, kun otetaan huomioon tärkeimpien rotuun ja etniseen taustaan perustuvien ryhmien ilmoitettu osuus Yhdysvaltain väestössä.

CYP2C19:n ja UGT2B17:n hitaan metabolian vaikutusta belsutifaanialtistukseen arvioitiin populaatiofarmakokineettisissä analyysissä. Populaatiofarmakokineettisen mallin mukaan potilailla, jotka ovat CYP2C19:n ja/tai UGT2B17:n suhteen hitaita metaboloijia, on oletettavasti (vakaan tilan $AUC_{0-24\text{ h}}$:n perusteella) 1,3-kertainen altistus (CYP2C19:n suhteen hitaat metaboloijat), 2,7-kertainen altistus (UGT2B17:n suhteen hitaat metaboloijat) tai 3,3-kertainen altistus (molempien suhteen hitaat metaboloijat) verrattuna tyypilliseen referenssipotilaaseen (joka on UGT2B17:n suhteen nopea metaboloija ja CYP2C19:n suhteen nopea tai keskitason metaboloija) suositusannosta käytettäessä. Tehoa, turvallisuutta ja riski-hyötyprofiilia koskevien altistusvasteanalyysien perusteella ei suositella annosmuutoksia.

Iän, sukupuolen, etnisen taustan, rodun ja painon vaikutukset

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä (vaihteluväli 19–90 vuotta), sukupuolella, etnisellä taustalla, rodulla ja painolla (vaihteluväli 42,1–166 kg) ei ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta belsutifaanin farmakokinetiikkaan. Altistuksessa saattaa olla eroja eri rotujen välillä, sillä metaboliaentsyymien esiintymistiheydet ovat erilaiset (ks. Erityisryhmät – *Sekä UGT2B17:n että CYP2C19:n suhteen hitaat metaboloijat*).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Rotilla ja koirilla tehdyissä, enintään 3 kuukauden pituisissa tutkimuksissa, joissa arvioitiin toistuvan oraalisen altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, havaittiin anemioita kaikilla annostasoilla, myös ihmisen altistusta pienemmillä altistuksilla. Anemia oli korjautuvaa, mutta ilmiö on silti merkityksellinen ihmisten kohdalla.

Karsinogeneesi

Belsutifaania arvioitiin 26 viikon pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa siirtogeenisillä rasH2-hiirillä enintään annoksilla 600 mg/kg/vrk. Tällainen annos vastaa altistusta, joka on enintään 28-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen ohjeen mukaisella annoksella. Tutkimuksessa ei tehty belsutifaaniin liittyviä neoplastisia löydöksiä millään annostasolla eikä todettu karsinogeenisuusriskiä.

Mutageneesi

Beltsutifaani ei ollut genotoksinen *in vitro* bakteereilla tehdyissä mutageneesi- ja mikrotumakokeissa eikä rotan mikrotumakokeessa *in vivo*, kun altistus oli 1,7-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen.

Lisääntymistoksisuus

Beltsutifaanilla ei ole tehty hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia. Rotilla tehdyssä 3 kuukauden pituisessa tutkimuksessa, jossa arvioitiin toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, todettiin korjautumatonta kivesten atrofiaa/degeneraatiota ja oligotsoospermiaa altistuksilla, jotka olivat pienempiä kuin ihmisen altistus suositusannoksella 120 mg vuorokaudessa. Koirilla ei todettu kiveksiin kohdistuvaa toksisuutta, kun altistus oli samankaltainen kuin ihmisen altistus. Rotilla ja koirilla tehdyissä 3 kuukauden pituisissa toksisuustutkimuksissa ei todettu löydöksiä naaraiden lisääntymiselimissä, mutta HIF-2 α :n toiminta hiiren kohdussa vaikuttaa alkion kiinnittymiseen ja tiineyden alkamiseen. Beltsutifaanille altistumisen aiheuttama HIF-2 α :n esto voi häiritä alkion kiinnittymistä, jolloin naaraiden hedelmällisyys heikentyy.

Rotilla tehdyssä alkion- ja sikiönkehitystä koskeneessa tutkimuksessa beltsutifaanin anto organogeneesin aikana johti jopa 100-prosenttiseen alkio- ja sikiökuolleisuuteen, sikiöiden painon pienenemiseen ja sikiöiden luuston poikkeavuuksiin, kun altistus oli samankaltainen tai pienempi kuin ihmisen altistus suositellulla annoksella 120 mg vuorokaudessa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Hypromelloosiasetaattisinaatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Mannitoli (E421)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)
Talkki (E553b)
Indigokarmiinalumiinipigmentti (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkaus, jossa 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Monipakkaus, jossa 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 kpl 30 kalvopäällysteisen tabletin pakkauksia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1893/001

EU/1/24/1893/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen WELIREG-valmisteen markkinoilletuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa terveydenhuollon ammattilaisille suunnatun oppaan sisällöstä ja muodosta, kuten käytettävistä viestintävälineistä, jakelutavoista ja mahdollisista muista turvallisuustietojen antamiseen käytettävään apuvälineeseen liittyvistä asioista. Pakkaukseen sisältyy potilaskortti.

Turvallisuustietojen antamiseen käytettävien apuvälineiden tarkoituksena on tiedottaa asianmukaisista ehkäisymenetelmistä raskauksien ehkäisemiseksi belsutifaanihoitoa saavilla naispotilailla.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa WELIREG on markkinoilla, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla, joiden odotetaan määräävän WELIREG-valmistetta, ja naispotilailla, jotka voivat tulla raskaaksi ja joiden odotetaan käyttävän WELIREG-valmistetta, on mahdollisuus tutustua seuraavaan koulutuspakettiin tai heille toimitetaan kyseinen koulutuspaketti:

- terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu opas
- potilaskortti.

Koulutusmateriaali terveydenhuollon ammattilaisille:

- valmisteyhteenvedo
- terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu opas.

Terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu opas

- Belsutifaanin anto raskaana olevalle naiselle saattaa aiheuttaa haittaa alkion tai sikiölle, mukaan lukien sikiökuoleman.
- Belsutifaanin käyttö on vasta-aiheista raskaana oleville naisille, jotka saavat hoitoa von Hippel–Lindaun tautiin (VHL) liittyviin kasvaimiin.
- Belsutifaania ei pidä käyttää munuaissolukarsinoomaan hoitoa saavilla naisilla raskauden aikana, ellei kliininen tilanne edellytä hoitoa belsutifaanilla.
- Yksityiskohtaiset tiedot siitä, miten mahdollista altistumisriskiä raskauden aikana voidaan pienentää naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi:
 - o Ennen belsutifaanihoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti.
 - o Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä belsutifaanihoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.
 - o Potilaille on kerrottava, että belsutifaani saattaa huonontaa hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Tästä syystä potilaiden on käytettävä ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää tai potilaiden miespuolisten kumppaneiden on käytettävä kondomia.
 - o Naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava mahdollisesta alkioon ja sikiöön kohdistuvan haitan riskistä ja asianmukaisista ehkäisymenetelmistä ennen belsutifaanihoidon aloittamista.
- Belsutifaanihoito on lopetettava, jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi.
- Pakkaukseen sisältyy potilaskortti. Terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava potilaskortin käyttötarkoituksesta ennen hoidon aloittamista kaikille naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Potilaskortti

- Raskaana olevien naisten ei pidä käyttää belsutifaania, sillä belsutifaanin käyttö voi aiheuttaa sikiölle haittaa (myös sikiökuoleman), jos sitä käytetään raskauden aikana.
- Tiedot siitä, miten mahdollista altistumisriskiä voidaan pienentää raskauden aikana:
 - o Ennen belsutifaanihoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti.
 - o Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä belsutifaanihoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.
 - o Belsutifaani saattaa huonontaa hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Tästä syystä potilaiden on käytettävä ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää tai potilaiden miespuolisten kumppaneiden on käytettävä kondomia.
 - o Jos raskaus alkaa belsutifaanihoidon aikana, ota välittömästi yhteys hoitavaan lääkäriin.
- Belsutifaania määränneen lääkärin yhteystiedot.
- Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava keskustelemaan terveydenhuollon ammattilaisen kanssa ehkäisystä belsutifaanihoidon aikana.

- Potilaita on kehoitettava lukemaan pakkausselosteesta lisätiedot beltsutifaanin turvallisuudesta.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Jotta beltsutifaanimonoterapian teho ja turvallisuus voidaan varmistaa aikuispotilailla, joilla on von Hippel–Lindaun tauti ja jotka tarvitsevat hoitoa tautiin liittyvän paikallisen munuaissolukarsinooman tai tautiin liittyvien keskushermoston hemangioblastoomien tai haiman neuroendokriinisten kasvainten vuoksi ja joille paikalliset toimenpiteet eivät sovi, myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset meneillään olevasta tutkimuksesta MK-6482-004. MK-6482-004 on avoin, yksihaarainen vaiheen 2 tutkimus, jossa arvioidaan tarkemmin beltsutifaanin pitkän aikavälin tehoa ja turvallisuutta von Hippel–Lindaun tautiin liittyvän munuaissolukarsinooman hoidossa.	Ensimmäinen vuosineljännes 2027
Jotta beltsutifaanimonoterapian teho ja turvallisuus voidaan varmistaa aikuispotilailla, joilla on von Hippel–Lindaun tauti ja jotka tarvitsevat hoitoa tautiin liittyvän paikallisen munuaissolukarsinooman tai tautiin liittyvien keskushermoston hemangioblastoomien tai haiman neuroendokriinisten kasvainten vuoksi ja joille paikalliset toimenpiteet eivät sovi, myyntiluvan haltijan on toimitettava meneillään olevan tutkimuksen MK-6482-015 tehoa ja turvallisuutta koskevat tiedot vähintään 24 kuukauden seurantajakson ajalta vähintään 64:ltä kohortin B1 tutkittavalta. MK-6482-015 on kontrolloimaton vaiheen 2 tutkimus, jossa arvioidaan beltsutifaanin tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla on Hippel–Lindaun tautiin liittyviä kasvaimia ja joilla on vähintään yksi mitattavissa oleva munuaissolukarsinooma, haiman neuroendokriininen kasvain tai feokromosytooma/paragangliooma.	Ensimmäinen vuosineljännes 2027

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WELIREG 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
beltsutifaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg beltsutifaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1893/001 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

WELIREG 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO MONIPAKKAUKSESSA – SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WELIREG 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
beltsutifaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg beltsutifaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

Monipakkaus: 90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin pakkausta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1893/002 Monipakkaus: 90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

WELIREG 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
MONIPAKKAUKSEN SISÄKOTELO – ILMAN BLUE BOX -TEKSTEJÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WELIREG 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
beltsutifaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg beltsutifaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
30 kalvopäällysteistä tablettia
Kuuluu monipakkaukseen, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1893/002 Monipakkaus: 90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

WELIREG 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WELIREG 40 mg tabletit
belzutifan

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

POTILASKORTTI

Welireg ▼ (beltsutifaani)

- Älä ota WELIREG-valmistetta von Hippel–Lindaun taudin hoitoon, jos olet raskaana.
- Jos olet raskaana ja tarvitset hoitoa munuaiskarsinooman vuoksi, keskustele lääkärin kanssa WELIREG-valmisteen käytöstä.
- WELIREG saattaa vahingoittaa lasta ja aiheuttaa keskenmenon. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Lääkäri pyytää sinua tekemään raskaustestin ennen kuin aloitat WELIREG-valmisteen käytön.
- WELIREG-valmisteen käytön aikana ei saa tulla raskaaksi.

Raskauden ehkäisy

- Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi:
 - hormoneja sisältävät ehkäisyvalmisteet – kuten ehkäisytabletit, -pistokset tai -laastarit – eivät välttämättä tehoa tavanomaiseen tapaan WELIREG-hoidon aikana
 - sinun tulee WELIREG-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen
 - käyttää tehokasta, hormonitonta ehkäisyä tai
 - varmistaa, että miespuolinen kumppanisi käyttää kondomia.
- Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa siitä, mitkä ehkäisymenetelmät voisivat sopia sinulle WELIREG-hoidon aikana.
- Kerro lääkärille heti, jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana hoidon aikana.

Lisätietoa löytyy potilaille tarkoitettusta WELIREG-valmisteen pakkausselosteesta.

Tärkeät yhteystiedot

Lääkärin nimi _____

Puhelinnumero virka-aikaan _____

Puhelinnumero virka-ajan jälkeen _____

Oma nimi _____

[MSD:n logo]

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

WELIREG 40 mg kalvopäällysteiset tabletit beltsutifaani (belzutifan)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Pakkaus sisältää myös potilaskortin, joka on tarkoitettu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Lue kortti, sillä se sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, joista sinun on oltava tietoinen ennen WELIREG-hoitoa ja sen aikana.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä WELIREG on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat WELIREG-valmistetta
3. Miten WELIREG-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. WELIREG-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä WELIREG on ja mihin sitä käytetään

WELIREG on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena beltsutifaania.

WELIREG-valmisteella hoidetaan aikuisia, joilla on

- kirkassoluinen munuaissolukarsinooma, eli eräs munuaissyöpätyyppi. Tätä lääkettä käytetään, kun syöpä on edennyt (levinnyt) ja potilaalle on ensin annettu immuunijärjestelmään kohdennettuja hoitoja (PD-1:n tai PD-L1:n estäjiä) ja syövän verisuoniin kohdennettuja hoitoja (VEGF-kohdennettu hoito).
- von Hippel-Lindaun tauti (VHL) (geeniperimään liittyvä sairaus, jossa tiettyihin ruumiinosiin muodostuu kasvaimia ja kystia), kun potilas tarvitsee hoitoa munuaissolukarsinoomaan, keskushermoston hemangioblastoomiin (aivojen ja selkäytimen kasvaimia) tai haiman neuroendokriiniseen kasvaimeen (eräs haimasyöpätyyppi) ja leikkaushoito tai muut paikalliset toimenpiteet eivät ole hänelle sopivia.

WELIREG-valmisteen vaikuttava aine, beltsutifaani, salpaa HIF-2 α -proteiinin (hypoksiassa indusoituva tekijä 2 alfa) toimintaa. Tämä proteiini säätelee osaltaan solujen ja verisuonten kasvua, joka voi vaikuttaa kasvainten kehittymiseen ja leviämiseen elimistössä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat WELIREG-valmistetta

Älä ota WELIREG-valmistetta

- jos olet allerginen beltsutifaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos olet epävarma.
- jos olet raskaana ja tarvitset hoitoa von Hippel–Lindaun taudin vuoksi (ks. kohta ”Raskaus”).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat WELIREG-valmistetta

- jos sinulla on hengitysvaikeuksia
- jos sinulla on vähän veren punasoluja (anemia)
- jos sinulla on von Hippel–Lindaun tauti ja kasvaimia aivoissa ja selkäytimessä.

Pienet veren punasolumäärät (anemia)

WELIREG-hoito saattaa aiheuttaa anemiaa (veren punasolujen määrän pienenemistä). Kerro lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:

- hengenahdistus
- väsymys
- huimaus
- ihon kalpeus.

Lääkäri seuraa vointiasi anemian varalta ennen WELIREG-hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Jos sinulle kehittyy vaikea anemia, lääkäri saattaa aloittaa sinulle lääkityksen, jonka tiedetään kiihdyttävän veren punasolujen muodostusta (erytropoieesia stimuloivat aineet), ja/tai järjestää verensiirron ja keskeyttää WELIREG-hoidon, kunnes anemia korjautuu. Lääkäri saattaa myös lopettaa WELIREG-hoidon pysyvästi.

Veren vähähappisuus (hypoksia)

WELIREG-hoito saattaa aiheuttaa hypoksiaa. Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:

- hengenahdistus
- nopea syke
- nopea hengitys
- ihon sinerrys suun ympärillä
- kyvyttömyys puhua kokonaisia lauseita ilman hengitystaukoja
- epätavallinen väsymys
- sekavuus.

Lääkäri seuraa vointiasi hypoksian varalta ennen WELIREG-hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Jos sinulle kehittyy vaikea hypoksia, lääkäri saattaa aloittaa happihoidon tai keskeyttää WELIREG-hoidon. WELIREG-hoito aloitetaan uudelleen pienemmällä annoksella. Jos tila uusiutuu, lääkäri lopettaa WELIREG-hoidon.

Jos sinulle kehittyy hyvin vaikea hypoksia, lääkäri saattaa joissain tapauksissa lopettaa WELIREG-hoitosi pysyvästi.

Verenvuoto aivoissa ja selkäytimessä (keskushermoston verenvuoto)

Von Hippel–Lindaun taudin hoito WELIREG-valmisteella saattaa aiheuttaa verenvuotoa aivoissa ja selkäytimessä, jos sinulla on kasvaimia aivoissa ja/tai selkäytimessä. Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:

- vaikea päänsärky
- näköhäiriöt
- vaikea uneliaisuus
- vaikea kehon toisen puolen heikkous
- koordinoimattomat lihasliikkeet
- vaikea niska- tai selkäkipu
- kipu-, lämpötila- ja kosketustunnon menetys.

Lapset ja nuoret

WELIREG-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille. Ei tiedetä, onko WELIREG turvallinen ja tehokas tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja WELIREG

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, koska WELIREG voi muuttaa tiettyjen muiden lääkkeiden vaikutusta ja tietyt muut lääkkeet voivat muuttaa WELIREG-valmisteen vaikutusta.

WELIREG saattaa vaikuttaa hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden toimintaan. WELIREG-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen sinun tulee

- käyttää tehokasta, hormonitonta ehkäisyä tai
- varmistaa, että miespuolinen kumppanisi käyttää kondomia.

Raskaus

Älä ota WELIREG-valmistetta von Hippel–Lindaun taudin hoitoon, jos olet raskaana.

Jos olet raskaana ja tarvitset hoitoa munuaissolukarsinooman vuoksi, keskustele lääkärin kanssa WELIREG-valmisteen käytöstä.

WELIREG saattaa vahingoittaa lasta ja aiheuttaa keskenmenon. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Lääkäri pyytää sinua tekemään raskaustestin ennen kuin aloitat WELIREG-valmisteen käytön.

WELIREG-valmisteen käytön aikana ei saa tulla raskaaksi.

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi:

- hormoneja sisältävät ehkäisyvalmisteet – kuten ehkäisytabletit, -pistokset tai -laastarit – eivät välttämättä tehoa tavanomaiseen tapaan WELIREG-hoidon aikana
- sinun tulee WELIREG-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen
 - käyttää tehokasta, hormonitonta ehkäisyä tai
 - varmistaa, että miespuolinen kumppanisi käyttää kondomia.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa siitä, mitkä ehkäisy menetelmät voisivat sopia sinulle WELIREG-hoidon aikana.

Hedelmällisyys

WELIREG saattaa aiheuttaa miehille ja naisille hedelmällisyysongelmia, jotka voivat vaikuttaa mahdollisuuksiisi saada lapsia. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos tämä huolestuttaa sinua.

Imetys

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos imetät tai aiot imettää.

Ei tiedetä, erittykö WELIREG ihmisen rintamaitoon. Tämän lääkkeen ottaminen imetyksen aikana saattaa vahingoittaa lastasi. Sinun ja lääkärin on päätettävä yhdessä, otatko WELIREG-valmistetta vai imetätkö. WELIREG-hoidon aikana ei saa imettää. Jos haluat aloittaa imetyksen, odota vähintään 1 viikko viimeisen WELIREG-annoksen ottamisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

WELIREG-hoidon aikana voi esiintyä huimausta tai väsymystä. Jos sinulle käy näin, älä aja äläkä käytä koneita ennen kuin huimaus tai väsymys on mennyt ohi.

WELIREG sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten WELIREG-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon WELIREG-valmistetta otetaan

- Suositeltu annos on 120 mg kerran vuorokaudessa. Ota kolme 40 mg:n tablettia kerran vuorokaudessa, suunnilleen samaan aikaan joka päivä.
- Lääkäri saattaa pienentää annostasi tai lopettaa hoidon joko tilapäisesti tai pysyvästi, jos sinulle kehittyy tiettyjä haittavaikutuksia WELIREG-hoidon aikana (ks. kohta 4).

Miten WELIREG-valmistetta otetaan

Niele tabletit kokonaisina. Älä riko niitä. Ei tiedetä, tehoaako lääke, jos tabletit ovat rikkoutuneita. Voit ottaa WELIREG-valmisteen ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos otat enemmän WELIREG-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta tablettia, kysy neuvoa lääkäriltä tai sairaalasta.

Jos unohdat ottaa WELIREG-valmistetta

Jos WELIREG-annos jää ottamatta, ota puuttuva annos mahdollisimman pian samana päivänä. Ota seuraavana päivänä tavanomainen WELIREG-annos.

Jos oksennat WELIREG-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraavana päivänä tavanomainen WELIREG-annos.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

WELIREG saattaa aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia, jotka voivat olla vakavia (ks. kohta 2):

- veren punasolujen määrän pieneneminen (anemia) (hyvin yleinen, saattaa ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)
- veren vähähappisuus (hypoksia) (hyvin yleinen, saattaa ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)
- hengitysvaikeudet (hengenahdistus) (hyvin yleinen, saattaa ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

Kerro lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:

- väsymys
- ihon kalpeus
- hengenahdistus
- hengitysvaikeudet
- rintakipu
- nopea sydämen syke
- huimaus.

Saatat tarvita verensiirron, jos veren punasolujen määrä on liian pieni. Saatat tarvita lisähapetta, jos veren happipitoisuus on liian pieni.

Lääkäri teettää verikokeita veresi punasolujen määrän selvittämiseksi ja seuraa veresi happipitoisuutta ennen WELIREG-hoitoa ja hoidon aikana.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (saattaa ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä):

- väsymys
- huimaus

- pahoinvointi
- verenvuoto (myös verenvuoto aivoissa ja selkäytimessä, jos sinulla on von Hippel–Lindaun tautiin liittyviä keskushermoston hemangioblastoomia).

Yleiset (enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- painonnousu.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos huomaat jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. WELIREG-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksen foliossa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vaurioitunut tai jos näyttää siltä, että pakkausta on peukaloitu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä WELIREG sisältää

- * Vaikuttava aine on belsutifaani. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg belsutifaania.
- * Muut aineet ovat kroskarmelloosinatrium (E468) (ks. ”WELIREG sisältää natriumia” kohdassa 2), hypromelloosiasetaattisukinaatti, magnesiumstearaatti (E470b), mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa (E460) ja vedetön kolloidinen piidioksidi (E551). Kalvopäällysteen sisältämät aineet ovat indigokarmiinalumiinipigmentti (E132), makrogoli (E1521), polyvinyylialkoholi (E1203), talkki (E553b) ja titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

WELIREG on sininen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä 177 ja toisella puolella ei ole merkintöjä. WELIREG on saatavilla alumiini–alumiini-läpipainopakkauksissa. Yhdessä pakkauksessa on 30 kalvopäällysteistä tablettia. Yhdessä monipakkauksessa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin pakkausta). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE IV

PÄÄTELMÄT EHDOLLISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISESTÄ

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsiteltyään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).