

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

WELIREG 40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg belzutifana.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).
Plava, ovalna tableta, dimenzija približno 13 x 8 mm, s utisnutom oznakom „177” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Karcinom bubrežnih stanica (engl. *renal cell carcinoma*, RCC)

WELIREG je indiciran u monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim svjetlostaničnim karcinomom bubrežnih stanica koji je progredirao nakon dviju ili više linija liječenja koje su uključivale inhibitor PD-(L)1 i najmanje dva lijeka s ciljanim djelovanjem na VEGF.

Tumori povezani s von Hippel-Lindauovom (VHL) bolešću

WELIREG je indiciran u monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s von Hippel-Lindauovom bolešću kojima je potrebna terapija za s njome povezane lokalizirane tumore: karcinom bubrežnih stanica (RCC), hemangioblastome u središnjem živčanom sustavu (SŽS) ili neuroendokrine tumore gušterače (engl. *pancreatic neuroendocrine tumours*, pNET), a kod kojih su lokalni postupci neprikladni.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti i nadzirati liječnici specijalisti s iskustvom u liječenju raka.

Doziranje

Preporučena doza lijeka WELIREG je 120 mg belzutifana (tri tablete od 40 mg) primijenjena jedanput na dan, svakoga dana u isto vrijeme.

Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu lijeka WELIREG, može je uzeti što je prije moguće istoga dana. Sljedeću redovitu dozu treba uzeti idućeg dana. Ne smiju se uzeti dodatne tablete da bi se nadoknadila propuštena doza.

Ako u bilo kojem trenutku nakon uzimanja lijeka WELIREG dođe do povraćanja, ne smije se uzeti nova doza. Sljedeću dozu treba uzeti idućeg dana.

Prilagodbe doze

Prilagodbe doze lijeka WELIREG u slučaju nuspojava sažeto su navedene u Tablici 1.

Tablica 1: Preporučene prilagodbe doze

Nuspojave	Težina*	Prilagodba doze
Anemija (vidjeti dio 4.4)	3. stupanj (hemoglobin < 8 g/dl; < 4,9 mmol/l; < 80 g/l; indicirana transfuzija)	• Odgoditi primjenu dok se nuspojava ne ublaži na ≤ 2. stupanj • Nastaviti primjenu u istoj ili smanjenoj dozi (smanjiti za 40 mg); razmotriti prekid liječenja ovisno o težini i ustrajnosti anemije
	4. stupanj (po život opasne posljedice ili indicirana hitna intervencija)	• Odgoditi primjenu dok se nuspojava ne ublaži na ≤ 2. stupanj • Nastaviti primjenu u smanjenoj dozi (smanjiti za 40 mg) ili trajno prekinuti liječenje u slučaju ponovnog pogoršanja na 4. stupanj
Hipoksija (vidjeti dio 4.4)	3. stupanj, asimptomatska (smanjena zasićenost kisikom u mirovanju [npr. < 88 % na pulsnom oksimetru ili $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mm Hg}$])	• Primjena se može nastaviti ili odgoditi dok se nuspojava ne ublaži na ≤ 2. stupanj • Nastaviti primjenu u smanjenoj dozi (smanjiti za 40 mg) ili prekinuti liječenje ovisno o težini i ustrajnosti hipoksije
	3. stupanj, simptomatska (smanjena zasićenost kisikom u mirovanju [npr. < 88 % na pulsnom oksimetru ili $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mm Hg}$])	• Odgoditi primjenu dok se nuspojava ne ublaži na ≤ 2. stupanj • Nastaviti primjenu u smanjenoj dozi (smanjiti za 40 mg) ili prekinuti liječenje ovisno o težini i ustrajnosti hipoksije
	4. stupanj (po život opasna ugroženost dišnih puteva; potrebna hitna intervencija [npr. traheotomija ili intubacija])	• Trajno prekinuti liječenje
Druge nuspojave (vidjeti dio 4.8).	3. stupanj	• Odgoditi primjenu dok se nuspojava ne ublaži na ≤ 2. stupanj • Razmotriti nastavak primjene u smanjenoj

Nuspojave	Težina*	Prilagodba doze
		dozi (smanjiti za 40 mg) ovisno o težini i ustrajnosti nuspojave Trajno prekinuti liječenje u slučaju ponovnog pogoršanja na 3. stupanj
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje

*Prema verziji 5.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE)

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući bolesnike u završnom stadiju bolesti bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim (ukupni bilirubin $\leq$ gornja granica normale (GGN) i vrijednost aspartat aminotransferaze (AST) $>$ GGN ili ukupni bilirubin > 1 do $1,5 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a ili umjerenim (ukupni bilirubin unutar raspona od $> 1,5 \times$ GGN do $\leq 3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a ili Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre. Belzutifan se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.1). Nema dostupnih podataka.

Način primjene

WELIREG je namijenjen za peroralnu primjenu.

Tablete treba progutati cijele, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje. Tablete se ne smiju lomiti, drobiti ni žvakati jer nije poznato utječe li to na apsorpciju belzutifana.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća u bolesnica s tumorima povezanim s VHL bolešću (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Anemija

U bolesnika liječenih belzutifanom u kliničkim ispitivanjima prijavljena je anemija (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti radi moguće pojave anemije prije uvođenja i periodički tijekom liječenja belzutifanom. U bolesnika u kojih se razvije anemija 3. stupnja potrebno je odgoditi primjenu belzutifana i uvesti liječenje u skladu sa standardnom medicinskom praksom, uključujući primjenu lijekova za stimulaciju eritropoeze (LSE), sve dok se nuspojava ne ublaži na ≤ 2 . stupanj (za više informacija vidjeti informacije o lijeku za LSE-ove). U slučaju rekurentne anemije 3. stupnja liječenje belzutifanom treba prekinuti. U bolesnika u kojih se razvije anemija 4. stupnja primjenu belzutifana treba odgoditi, a u slučaju rekurentne anemije 4. stupnja trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Hipoksija

U bolesnika liječenih belzutifanom u kliničkim ispitivanjima prijavljena je hipoksija (vidjeti dio 4.8). Zasićenost kisikom u bolesnika treba pratiti pulsnom oksimetrijom prije uvođenja i periodički tijekom liječenja belzutifanom. Kod asimptomatske hipoksije 3. stupnja potrebno je razmotriti nadomjesnu terapiju kisikom te nastavak ili odgodu liječenja. U slučaju odgode, liječenje belzutifanom treba nastaviti u smanjenoj dozi. U bolesnika sa simptomatskom hipoksijom 3. stupnja treba odgoditi primjenu belzutifana, liječiti hipoksiju, a zatim nastaviti primjenu belzutifana u smanjenoj dozi. Ako se simptomatska hipoksija nastavi pojavljivati, liječenje treba prekinuti. U slučaju hipoksije 4. stupnja liječenje treba trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Embriofetalna toksičnost: Žene reproduktivne dobi

Belzutifan u ljudi može uzrokovati embriofetalna oštećenja, uključujući gubitak ploda (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

Kod žena reproduktivne dobi potrebno je potvrditi status trudnoće prije početka liječenja belzutifanom.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja belzutifanom i još najmanje tjedan dana nakon primjene posljednje doze zbog mogućeg rizika za plod (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Krvarenje u SŽS-u u bolesnika s hemangioblastomima u SŽS-u povezanim s VHL bolešću

U bolesnika s hemangioblastomima u SŽS-u povezanim s VHL bolešću opaženo je krvarenje u SŽS-u, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Liječnici moraju budno paziti na simptome ili znakove krvarenja u SŽS-u u bolesnika s hemangioblastomima u SŽS-u povezanim s VHL bolešću koji se liječe belzutifanom.

Informacije o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja *in vitro* i farmakogenomička ispitivanja ukazuju na to da se belzutifan metabolizira putem UGT2B17 i CYP2C19, te da belzutifan inducira CYP3A4 u ovisnosti o koncentraciji.

Učinci belzutifana na druge lijekove

Istodobna primjena belzutifana i supstrata CYP3A4, uključujući hormonske kontraceptive, smanjuje koncentracije supstrata CYP3A4, što može smanjiti djelotvornost tih supstrata. Opseg tog smanjenja može biti izraženiji u bolesnika koji su slabi metabolizatori i UGT2B17 i CYP2C19 (vidjeti dio 5.2). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu belzutifana i osjetljivih supstrata CYP3A4 kod kojih bi minimalno smanjenje koncentracije moglo dovesti do terapijskog neuspjeha. Ako je istodobna primjena neizbježna, potrebno je povećati dozu osjetljivog supstrata CYP3A4 u skladu s navodima u njegovu sažetku opisa svojstava lijeka.

Istodobna primjena belzutifana i hormonskih kontraceptiva može dovesti do neuspjeha kontracepcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6) ili povećane stope probojnog krvarenja. Bolesnicama koje koriste hormonske kontraceptive treba savjetovati da tijekom liječenja belzutifanom primjenjuju zamjensku nehormonsku metodu kontracepcije ili da njihovi partneri koriste prezervativ.

U jednom je kliničkom ispitivanju ponovljena primjena belzutifana u dozi od 120 mg na dan smanjila područje ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) midazolama za 40 %, što je u skladu s učinkom slabog induktora CYP3A4. Belzutifan može izazvati umjerenu indukciju CYP3A4 u bolesnika u kojih je plazmatska izloženost belzutifanu veća (vidjeti dio 5.2).

Na temelju podataka *in vitro* očekuje se da će belzutifan pri klinički značajnim razinama izloženosti inhibirati prijenosnik MATE-2K, a ne može se isključiti inhibicija prijenosnika MATE1.

Belzutifan je induktor CYP2B6 i CYP2C8 *in vitro*. Nisu provedena ispitivanja *in vivo*. Istodobna primjena s belzutifanom može dovesti do klinički značajnog sniženja plazmatskih koncentracija osjetljivih supstrata CYP2B6 i/ili CYP2C8.

Učinci drugih lijekova na belzutifan

Istodobna primjena belzutifana i inhibitora UGT2B17 ili CYP2C19 povećava plazmatsku izloženost belzutifanu, što može povećati incidenciju i težinu nuspojava belzutifana. Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave anemije i hipoksije, a dozu belzutifana treba smanjiti u skladu s preporukama.

Učinci snažnih induktora CYP2C19 na izloženost belzutifanu još nisu ispitani.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Kod žena reproduktivne dobi potrebno je potvrditi status trudnoće prije početka liječenja belzutifanom.

Kad se primjenjuje trudnici, belzutifan može uzrokovati embriofetalna oštećenja, uključujući gubitak ploda (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Žene reproduktivne dobi potrebno je upoznati s mogućim rizikom za plod.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja belzutifanom i još najmanje tjedan dana nakon primjene posljednje doze. Primjena belzutifana može smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva. Bolesnicama koje koriste hormonske kontraceptive treba savjetovati da tijekom liječenja belzutifanom primjenjuju zamjensku nehormonsku metodu kontracepcije ili da njihovi partneri koriste prezervativ (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni belzutifana u trudnica ograničena. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Karcinom bubrežnih stanica

Belzutifan se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje belzutifanom.

Tumori povezani s von Hippel-Lindauovom bolešću (VHL)

Belzutifan je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja belzutifanom, liječenje treba prekinuti.

Dojenje

Nema podataka o prisutnosti belzutifana ili njegovih metabolita u majčinom mlijeku te njihovim učincima na dojenče ili na stvaranje mlijeka. Zbog mogućeg razvoja ozbiljnih nuspojava u dojenčadi ženama je potrebno savjetovati da ne doje tijekom liječenja belzutifanom i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze.

Plodnost

Prema rezultatima ispitivanja na životinjama belzutifan može smanjiti plodnost u muškaraca i žena reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3). Bolesnike treba upozoriti na ovaj potencijalni rizik. Reverzibilnost učinka na plodnost nije poznata.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Belzutifan malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene belzutifana mogu se javiti omaglica i umor (vidjeti dio 4.8).

Bolesnicima je potrebno savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima dok se ne uvjere da liječenje belzutifanom ne utječe štetno na njih.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost belzutifana ocjenjivala se u 576 bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima i lokaliziranim tumorima povezanim s VHL bolešću liječenih belzutifanom u dozi od 120 mg jedanput na dan u kliničkim ispitivanjima. Medijan trajanja izloženosti belzutifanu iznosio je 9,2 mjeseca (raspon: 0,1 – 55,4 mjeseca).

Najčešće nuspojave tijekom liječenja belzutifanom bile su anemija (84,2 %), umor (42,7 %), mučnina (24,1 %), dispneja (21,4 %), omaglica (17,9 %) i hipoksija (16,3 %).

Najčešće nuspojave 3. ili 4. stupnja bile su anemija (28,8 %) i hipoksija (12,2 %).
Najčešće ozbiljne nuspojave bile su hipoksija (7,1 %), anemija (4,7 %) i dispneja (1,2 %).

Najčešće nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene belzutifana bile su anemija (7,1 %), hipoksija (5,4 %), umor (2,6 %), mučnina (2,4 %), dispneja (1,7 %) i omaglica (1,6 %). Najčešće nuspojave koje su dovele do smanjenja doze belzutifana bile su hipoksija (6,3 %), anemija (3,8 %) i umor (1,7 %). Najčešća nuspojava koja je dovela do prekida liječenja belzutifanom bila je hipoksija (1,4 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u objedinjenom skupu podataka za bolesnike koji su primali belzutifan (n = 576) ili nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u Tablici 2. Te su nuspojave prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 2: Nuspojave u bolesnika liječenih belzutifanom*

Nuspojava	Svi stupnjevi	3. – 4. stupanj
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
anemija [†]	vrlo često	vrlo često
Poremećaji živčanog sustava		
omaglica	vrlo često	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
dispneja	vrlo često	često
hipoksija	vrlo često	vrlo često
Krvožilni poremećaji		
krvarenje ^{‡#}	vrlo često	često
Poremećaji probavnog sustava		
mučnina	vrlo često	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
umor	vrlo često	često
Pretrage		
povećanje tjelesne težine	često	često

*Učestalosti nuspojava navedenih u Tablici 2 mogu uključivati doprinos podležće bolesti.

[†]Anemija uključuje anemiju i snižene vrijednosti hemoglobina.

[‡]Uključuje različite događaje krvarenja na različitim mjestima koja nisu pojedinačno navedena.

Pojmovi za krvarenje zabilježeni u 5 ili više bolesnika liječenih belzutifanom bili su: hematurija, hemoptiza, kontuzija i epistaksa (bilo kojeg stupnja); i hematurija (3. – 4. stupnja).

[#]Uključuje krvarenje u SŽS-u (opažen je jedan slučaj sa smrtnim ishodom) (vidjeti dio 4.4).

Opis odabranih nuspojava

Anemija (vidjeti dio 4.4)

Anemija je zabilježena u 83 % bolesnika s uznapredovalim RCC-om liječenih belzutifanom, od kojih je 32 % imalo anemiju 3. stupnja, a 0,5 % anemiju 4. stupnja. Medijan vremena do nastupa anemije iznosio je 29 dana (raspon: 1 dan – 27 mjeseci). Među bolesnicima s anemijom, njih 22 % primalo je samo transfuziju, 20 % primalo je samo LSE, a 14 % primalo je i transfuziju i LSE. Medijan broja primijenjenih doza LSE-a iznosio je 6,5 (raspon: 1 – 87). Bolesnici su primali LSE na temelju razina hemoglobina i odluke liječnika (vidjeti dio 5.1).

Anemija je zabilježena u 90,2 % bolesnika s tumorima povezanim s VHL bolešću liječenih belzutifanom, od kojih je 11,5 % imalo anemiju 3. stupnja. Medijan vremena do nastupa anemije bilo kojeg stupnja iznosio je 30 dana (raspon: 1 dan – 8 mjeseci). Među bolesnicima s anemijom, njih 1,8 % primalo je samo transfuziju, 16,4 % primalo je samo LSE, a 9,1 % primalo je i transfuziju i LSE. Medijan broja primijenjenih doza LSE-a iznosio je 5 (raspon: 1 – 35). Bolesnici su primali LSE na temelju razina hemoglobina i odluke liječnika (vidjeti dio 5.1).

Incidencija anemije 3. stupnja povećavala se s povećanjem izloženosti belzutifanu u bolesnika čije su početne razine hemoglobina iznosile < 12 g/dl (vidjeti dio 4.4).

Hipoksija (vidjeti dio 4.4)

Hipoksija je zabilježena u 15 % bolesnika s uznapredovalim RCC-om liječenih belzutifanom, od kojih je 10 % imalo hipoksiju 3. stupnja, a 0,3 % hipoksiju 4. stupnja. Među bolesnicima s hipoksijom, njih 70 % liječeno je primjenom kisika. Medijan vremena do nastupa hipoksije iznosio je 31 dan (raspon: 1 dan – 21 mjesec).

Hipoksija (3. stupnja) prijavljena je u 1,6 % bolesnika s tumorima povezanim s VHL bolešću liječenih belzutifanom. Vrijeme do nastupa hipoksije iznosilo je 56 dana.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifično liječenje za predoziranje belzutifanom. U slučaju sumnje na predoziranje, po potrebi treba odgoditi primjenu belzutifana i uvesti potpurnu skrb. Najveća klinički ispitivana doza belzutifana bila je ukupna dnevna doza od 240 mg (120 mg dvaput na dan ili 240 mg jedanput na dan). Kod primjene doze od 120 mg dvaput na dan zabilježena je hipoksija 3. stupnja, a kod primjene doze od 240 mg jedanput na dan trombocitopenija 4. stupnja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, ostali antineoplastici. ATK oznaka: L01XX74

Mehanizam djelovanja

Belzutifan je inhibitor transkripcijskog faktora HIF-2 α (hipoksijom induciran faktor 2 alfa). Kad su razine kisika u krvi normalne, VHL protein ciljano djeluje na razgradnju HIF-2 α . Kod narušene funkcije VHL proteina dolazi do nakupljanja HIF-2 α . Posljedično, HIF-2 α se premješta u jezgru i regulira ekspresiju gena povezanih sa staničnom proliferacijom, angiogenezom i rastom tumora. Belzutifan se vezuje za HIF-2 α i, u uvjetima hipoksije ili narušene funkcije VHL proteina, blokira interakciju između HIF-2 α i HIF-1 β , što dovodi do smanjene transkripcije i ekspresije gena na koje HIF-2 α ciljano djeluje.

Farmakodinamički učinci

Cirkulirajuće razine eritropoetina u plazmi bolesnika pratile su se kao farmakodinamički marker inhibicije HIF-2 α . Opaženo je da su smanjenja razine eritropoetina ovisna o dozi/izloženosti te da ta smanjenja dostižu plato pri razinama izloženosti koje se postižu primjenom doza većih od 120 mg jedanput na dan. Maksimalna supresija eritropoetina zabilježena je nakon 2 tjedna uzastopne primjene belzutifana (srednja vrijednost postotnog smanjenja od početne vrijednosti: približno 60 %). Srednje razine eritropoetina postupno su se vratile na početne vrijednosti nakon 12 tjedana liječenja.

Kod primjene preporučene doze belzutifana (120 mg jedanput na dan) nisu zabilježeni klinički značajni učinci na QTc interval.

Klinička djelotvornost

Kliničko ispitivanje u odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica (RCC)
Djelotvornost belzutifana ocjenjivala se u ispitivanju LITESPARK-005, otvorenom, randomiziranom, aktivnim lijekom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze 3 u kojem se belzutifan uspoređivao s everolimusom u 746 bolesnika s neresektabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim svjetlostaničnim RCC-om koji je progredirao nakon liječenja inhibitorima kontrolnih točaka PD-1/L1 i lijekovima s ciljanim djelovanjem na VEGF receptor primijenjenima sekvencijski ili u kombinaciji. Bolesnici su mogli primiti do 3 prethodna terapijska protokola te su morali imati mjerljivu bolest prema verziji 1.1 kriterija RECIST. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s hipoksijom, aktivnim

metastazama u SŽS-u i klinički značajnom srčanom bolešću. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje belzutifana u dozi od 120 mg ili everolimusa u dozi od 10 mg, primijenjenih peroralno jedanput na dan. Randomizacija je bila stratificirana prema kategorijama rizika sukladno kriterijima Međunarodnog konzorcija za bazu podataka o metastatskom RCC-u (engl. *International Metastatic RCC Database Consortium*, IMDC) (nizak naspram umjerenog naspram visokog rizika) i broju prethodnih terapija s ciljanim djelovanjem na VEGF receptor (1 naspram 2 – 3).

Radiološka ocjena bolesnika provodila se u 9. tjednu od datuma randomizacije, zatim svakih 8 tjedana do 49. tjedna te svakih 12 tjedana nakon toga.

Među 746 bolesnika u ispitivanju LITESPARK-005 njih 369 primilo je dvije ili više linija liječenja koje su uključivale inhibitor PD-(L)1 i najmanje dva lijeka s ciljanim djelovanjem na VEGF. Početne značajke tih bolesnika bile su sljedeće: medijan dobi od 63 godine (raspon: 33 – 82 godine], 40 % bolesnika u dobi od 65 ili više godina i 11 % u dobi od 75 ili više godina; 79 % muškarci; 78 % bijelci, 12 % azijati i 1 % crnci ili Afroamerikanci; 42 % bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0 i 56 % njih s funkcionalnim ECOG statusom 1. Prethodne linije liječenja: 17 % bolesnika prethodno je primilo 2 linije liječenja, 81 % bolesnika 3 linije liječenja, a 2 % njih 4 linije liječenja. Prema IMDC kriterijima 22 % bolesnika pripadalo je kategoriji niskog rizika, 66 % kategoriji umjerenog rizika, a njih 12 % kategoriji visokog rizika.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR) na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST te ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR) prema ocjeni BICR-a na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. U unaprijed specificiranoj interim analizi (medijan praćenja: 13,5 mjeseci [raspon: 0,2 – 31,8 mjeseci]) ispitivanje je u ukupnoj populaciji pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a (HR: 0,75 [95 % CI: 0,63; 0,90], p-vrijednost = 0,00077) i ORR-a (21,9 % naspram 3,5 %, p-vrijednost < 0,00001) u bolesnika randomiziranih za liječenje belzutifanom u odnosu na one koji su primali everolimus.

Ključne mjere ishoda za djelotvornost u ispitivanju LITESPARK-005 u podskupini bolesnika koji su primili dvije ili više linija liječenja koje su uključivale inhibitor PD-(L)1 i najmanje dva lijeka s ciljanim djelovanjem na VEGF sažeto su prikazane u Tablici 3. Kaplan-Meierove krivulje PFS-a i OS-a prikazane su na Slikama 1 i 2.

Tablica 3: Rezultati za djelotvornost (ocjena BICR-a) u ispitivanju LITESPARK-005 u bolesnika koji su primili dvije ili više linija liječenja koje su uključivale inhibitor PD-(L)1 i najmanje dva lijeka s ciljanim djelovanjem na VEGF

Mjera ishoda	Belzutifan n = 187	Everolimus n = 182
PFS*		
Broj događaja, n (%)	127 (67,9 %)	130 (71,4 %)
Medijan [†] PFS-a u mjesecima (95 % CI)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
Omjer hazarda [‡] (95 % CI)	0,73 (0,57; 0,94)	
OS[¶]		
Broj događaja, n (%)	128 (68,1 %)	125 (68,7 %)
Medijan [†] OS-a u mjesecima (95 % CI)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
Omjer hazarda [‡] (95 % CI)	0,94 (0,74; 1,21)	
ORR* % (95 % CI)	24,1 % (18,1; 30,8)	3,3 % (1,2; 7,0)
Potpun odgovor, n (%)	5 (2,7 %)	0 (0 %)
Djelomičan odgovor, n (%)	40 (21,4 %)	6 (3,3 %)
Trajanje odgovora*		
Medijan u mjesecima (raspon)	ND (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

* Na temelju prve unaprijed specificirane interim analize (medijan praćenja od 13,5 mjeseci)

[†] Prema produkt-limit (Kaplan-Meier) metodi za cenzurirane podatke

[‡] Na temelju Coxovog regresijskog modela

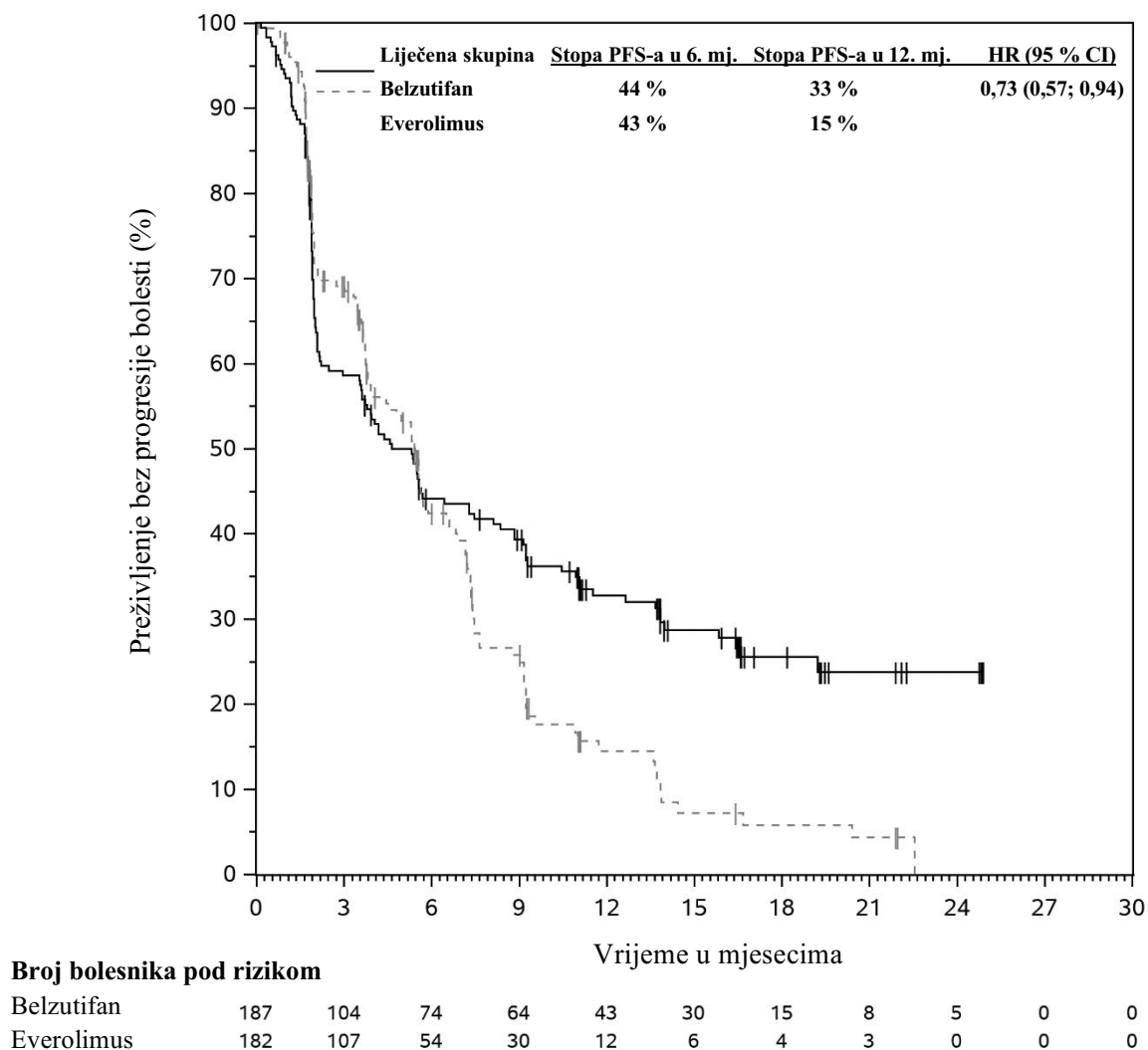
[¶] Na temelju završne analize (medijan praćenja od 19,6 mjeseci)

+ Označava odgovor u tijeku

ND = nije dosegnuto

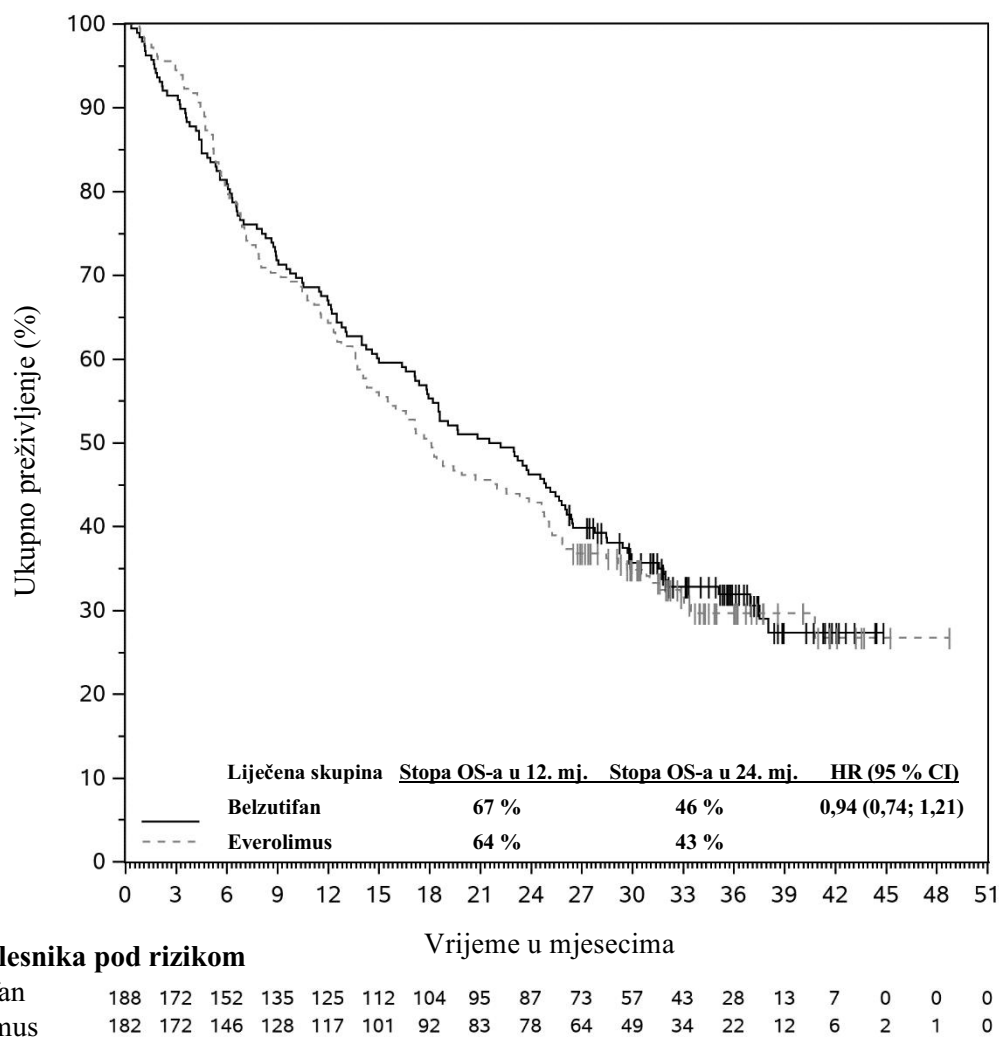
U ispitivanju LITESPARK-005, u podskupini bolesnika koji su primili dvije ili više linija liječenja koje su uključivale inhibitor PD-(L)1 i najmanje dva lijeka s ciljanim djelovanjem na VEGF medijan vremena do nastupa odgovora (engl. *time to response*, TTR) iznosio je 3,7 mjeseci (raspon: 1,7 – 16,6) u skupini liječenoj belzutifanom odnosno 3,0 mjeseci (raspon: 1,8 – 5,4) u skupini koja je primala everolimus (medijan praćenja od 13,5 mjeseci).

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja za preživljenje bez progresije bolesti prema liječenim skupinama u ispitivanju LITESPARK-005 za bolesnike koji su primili dvije ili više linija liječenja koje su uključivale inhibitor PD-(L)1 i najmanje dva lijeka s ciljanim djelovanjem na VEGF*



* Medijan trajanja praćenja: 13,5 mjeseci

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje prema liječenim skupinama u ispitivanju LITESPARK-005 za bolesnike koji su primili dvije ili više linija liječenja koje su uključivale inhibitor PD-(L)1 i najmanje dva lijeka s ciljanim djelovanjem na VEGF*



* Medijan trajanja praćenja: 19,6 mjeseci

Kliničko ispitivanje u odraslih bolesnika s tumorima povezanim s von Hippel-Lindauovom (VHL) bolešću

Djelotvornost belzutifana ispitivala se u ispitivanju LITESPARK-004, otvorenom kliničkom ispitivanju faze 2 provedenom u 61 bolesnika s VHL bolešću i najmanje jednim mjerljivim solidnim tumorom (prema verziji 1.1 kriterija RECIST) lokaliziranim na bubrež kojima nije bio potreban neposredan kirurški zahvat. Bolesnici su mogli imati i druge tumore povezane s VHL bolešću, primjerice hemangioblastome u SŽS-u i pNET. Bolesnici su primali belzutifan u dozi od 120 mg jedanput na dan. Radiološke ocjene provodile su se približno 12 tjedana nakon uvođenja liječenja te svakih 12 tjedana nakon toga. Liječenje se nastavilo do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici su morali imati funkcionalni ECOG status 0 ili 1. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s bilo kojim dokazom metastatske bolesti - bilo RCC-a ili drugih tumora povezanih s VHL bolešću, bolesnici kojima je bila potrebna neposredna kirurška intervencija radi liječenja tumora, bolesnici kod kojih je proveden bilo koji veliki kirurški zahvat unutar 4 tjedna prije uključivanja u ispitivanje, bolesnici s bilo kojim velikim kardiovaskularnim događajem unutar 6 mjeseci prije primjene ispitivanog lijeka i bolesnici koji su prethodno primali sistemsku terapiju za RCC povezan s VHL bolešću.

Demografske značajke kod 61 bolesnika uključenog u ispitivanje LITESPARK-004 bile su sljedeće: medijan dobi od 41 godine, uz 3,3 % bolesnika u dobi od 65 ili više godina; 52,5 % muškarci; 90,2 % bijelci; 82,0 % bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0 i 16,4 % bolesnika s

funkcionalnim ECOG statusom 1. Sedamdeset i sedam posto (77 %) bolesnika prethodno je bilo podvrgnuto kirurškim zahvatima za liječenje RCC-a. Drugi tumori povezani s VHL bolešću prisutni kod bolesnika uključivali su lezije gušterače (100,0 %), od kojih se u 36,1 % slučajeva radilo o neuroendokrinim tumorima gušterače, hemangioblastome u SZS-u (82,0 %) i angiome mrežnice (19,7 %).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost kod liječenja RCC-a povezanog s VHL bolešću bio je ORR prema radiološkoj ocjeni središnjeg neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (engl. *independent review committee*, IRC) na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. Dodatne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su DOR i TTR. ORR i DOR kod drugih tumora povezanih s VHL bolešću ocjenjivali su se kao sekundarne mjere ishoda za djelotvornost.

Rezultati za djelotvornost kod RCC-a povezanog s VHL bolešću u ispitivanju LITESPARK-004 temelje se na interim analizi nakon medijana praćenja od 49,7 mjeseci i sažeto su prikazani u Tablici 4.

Tablica 4: Rezultati za djelotvornost kod RCC-a povezanog s VHL bolešću u ispitivanju LITESPARK-004

Mjera ishoda	Belzutifan n = 61
ORR* % (95 % CI)	67,2 % (54,0; 78,7)
Potpun odgovor	11,5 %
Djelomičan odgovor	55,7 %
Trajanje odgovora[†]	
Medijan u mjesecima (raspon)	ND (8,6+; 44,4+)
% s trajanjem odgovora ≥ 12 mjeseci	100,0 %
Vrijeme do odgovora	
Medijan u mjesecima (raspon)	11,1 (2,7; 41,2)

Podaci za djelotvornost nakon medijana praćenja od 49,7 mjeseci (završni datum prikupljanja podataka: 3. travnja 2023.)

* Odgovor: Najbolji objektivni odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelomičan odgovor

[†] Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru

+ Označava odgovor u tijeku

ND = nije dosegnuto

Mjere ishoda za djelotvornost kod liječenja drugih tumora povezanih s VHL bolešću uključivale su ORR i DOR prema ocjeni IRC-a na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. Ti su rezultati prikazani u Tablici 5.

Tablica 5: Rezultati za djelotvornost belzutifana kod drugih tumora povezanih s VHL bolešću

	Belzutifan n = 61	
Mjera ishoda	Bolesnici s ocjenjivim hemangioblastomima u SZS-u n = 50	Bolesnici s ocjenjivim neuroendokrinim tumorima gušterače n = 22
ORR* % (95 % CI)	48 % (33,7; 62,6)	90,9 % (70,8; 98,9)
Potpun odgovor	8,0 %	50,0 %
Djelomičan odgovor	40,0 %	40,9 %
Trajanje odgovora[†]		
Medijan u mjesecima (raspon)	ND (0,0+; 47,5+)	ND (11,0+; 48,3+)
% s trajanjem odgovora ≥ 12 mjeseci	95,5 %	100,0 %

Podaci za djelotvornost nakon medijana praćenja od 49,7 mjeseci (završni datum prikupljanja podataka: 3. travnja 2023.)

* Odgovor: Najbolji objektivni odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelomičan odgovor

[†] Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru

+ Označava odgovor u tijeku

ND = nije dosegnuto

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja belzutifana u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju bubrežnih neoplazmi i VHL bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika belzutifana slična je u zdravih ispitanika i bolesnika sa solidnim tumorima, uključujući uznapredovali RCC. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, simulirana geometrijska srednja vrijednost (CV %) C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 1,5 µg/ml (46 %), dok AUC_{0-24h} iznosi 20,8 µg•h/ml (64 %) u bolesnika liječenih dozom od 120 mg belzutifana. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon približno 3 dana.

Apsorpcija

Nakon jednokratne primjene peroralne doze od 120 mg, vršne plazmatske koncentracije belzutifana (medijan T_{max}) postignute su 1 do 2 sata nakon primjene.

Učinak hrane

Visokokaloričan obrok s visokim udjelom masti odgodio je nastup vršne koncentracije belzutifana za približno 2 sata, no nije utjecao na izloženost (AUC). Nakon konzumacije visokokaloričnog obroka s visokim udjelom masti zabilježeno je malo smanjenje C_{max} za 24 %, no ono nije bilo klinički značajno. Stoga se belzutifan može uzimati neovisno o hrani.

Distribucija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize srednja vrijednost (CV %) volumena distribucije iznosi 120 l (28,5 %). Vezivanje belzutifana za proteine u plazmi iznosi 45 %. Omjer koncentracije belzutifana u krvi i plazmi iznosi 0,88.

Biotransformacija

Belzutifan se prvenstveno metabolizira putem UGT2B17 i CYP2C19 te u manjoj mjeri putem CYP3A4. Genski polimorfizmi zabilježeni su i kod UGT2B17 i kod CYP2C19 (vidjeti odlomak „Posebne populacije - Slabi metabolizatori UGT2B17 i CYP2C19”).

In vitro procjena interakcija s drugim lijekovima

Belzutifan je supstrat UGT2B17, CYP2C19 i CYP3A4. Aktivan prijenos nije važna odrednica raspoloživosti belzutifana. Belzutifan ne inhibira CYP enzime, UGT enzime ni prijenosnike, osim MATE-2K i eventualno MATE1. Belzutifan ne inducira CYP1A2, ali inducira CYP2B6, CYP2C8 i CYP3A4 u ovisnosti o koncentraciji (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize srednja vrijednost (CV %) klirensa iznosi 5,89 l/h (60,6 %), a srednja vrijednost poluvremena eliminacije približno 14 h.

Nakon peroralne primjene radioaktivno označene doze belzutifana u zdravih ispitanika, približno 49,6 % doze izlučeno je kroz urin, a 51,7 % kroz feces (pretežno u obliku neaktivnih metabolita). Približno 6 % doze pronađeno je u obliku ishodišnog spoja u urinu.

Linearnost

Plazmatski $C_{\max}$ i AUC povećavali su se proporcionalno u rasponu doza od 40 mg do 120 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize belzutifana u zdravih ispitanika i bolesnika s rakom nisu opažene klinički značajne razlike u srednjoj vrijednosti izloženosti belzutifanu između ispitanika s normalnom funkcijom bubrega i onih s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (ocjenjeno na temelju procijenjene brzine glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR]). U posebnom farmakokinetičkom ispitivanju izloženost belzutifanu (AUC_{0-INF}) smanjila se za 6 % prije hemodijalize, a povećala za 14 % nakon hemodijalize u bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize belzutifana u zdravih ispitanika i bolesnika s rakom nisu opažene klinički značajne razlike u srednjoj vrijednosti izloženosti belzutifanu između ispitanika s normalnom funkcijom jetre (ukupni bilirubin i $AST \leq GGN$) i onih s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin $\leq GGN$ i $AST > GGN$ ili ukupni bilirubin > 1 do $1,5 \times GGN$ i bilo koja vrijednost $AST-a$). U posebnom farmakokinetičkom ispitivanju zabilježeno je povećanje izloženosti belzutifanu (AUC_{0-INF}) za 52 % u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B). Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre nisu se ispitivali (vidjeti dio 4.2).

Slabi metabolizatori i UGT2B17 i CYP2C19

U bolesnika koji su slabi metabolizatori i UGT2B17 i CYP2C19 zabilježene su veće razine izloženosti belzutifanu, što može povećati incidenciju i težinu nuspojava belzutifana pa te bolesnike treba pažljivo nadzirati (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Belzutifan se prvenstveno metabolizira putem UGT2B17 i CYP2C19. Aktivnost tih enzima razlikuje se među osobama koje su nositelji različitih genskih varijanti, što može utjecati na koncentracije belzutifana. Slabim metabolizatorima smatraju se osobe kod kojih uopće nema enzimске aktivnosti. U bolesnika koji su slabi metabolizatori i UGT2B17 i CYP2C19 glavni put eliminacije mogao bi biti CYP3A4. Približno 15 % bijelaca, 11 % Latinoamerikanaca, 6 % Afroamerikanaca, 38 % južnih Azijaca i 70 % istočnih Azijaca slabi su metabolizatori UGT2B17. Približno 2 % bijelaca, 1 % Latinoamerikanaca, 5 % Afroamerikanaca, 8 % južnih Azijaca i 13 % istočnih Azijaca slabi su metabolizatori CYP2C19. Približno 0,3 % bijelaca, 0,1 % Latinoamerikanaca, 0,3 % Afroamerikanaca, 3 % južnih Azijaca i 9 % istočnih Azijaca slabi su metabolizatori i UGT2B17 i CYP2C19. Očekivane učestalosti slabih metabolizatora u japanskoj populaciji iznose približno 77 % za UGT2B17, 19 % za CYP2C19 odnosno 15 % i za UGT2B17 i za CYP2C19. Na temelju prijavljenih udjela velikih rasnih/etničkih skupina u populaciji SAD-a, očekivane učestalosti slabih metabolizatora u populaciji SAD-a iznose približno 16 % za UGT2B17, 3 % za CYP2C19 odnosno 0,5 % i za UGT2B17 i za CYP2C19.

Utjecaj slabih metabolizatora CYP2C19 i UGT2B17 na izloženost belzutifanu ocjenjivao se u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela, predviđa se da će izloženost (AUC_{0-24h} u stanju dinamičke ravnoteže) kod primjene preporučene doze biti 1,3 puta veća u bolesnika koji su slabi metabolizatori CYP2C19, 2,7 puta veća u onih koji su slabi metabolizatori UGT2B17 te 3,3 puta veća u bolesnika koji su slabi metabolizatori i UGT2B17 i CYP2C19, u odnosu na tipičnog referentnog bolesnika (dobar metabolizator UGT2B17, dobar/umjeren metabolizator CYP2C19). Ne preporučuje se prilagodba doze na temelju analiza odgovora u odnosu na izloženost lijeku provedenih radi ocjene djelotvornosti, sigurnosti i profila rizika i koristi.

Učinci dobi, spola, etničkog porijekla, rase i tjelesne težine

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, dob (raspon: 19 – 90 godina), spol, etničko porijeklo, rasa i tjelesna težina (raspon: 42,1 – 166 kg) nemaju klinički značajnog učinka na farmakokinetiku belzutifana. Moguće su razlike u izloženosti između rasnih skupina zbog različitih učestalosti enzima koji metaboliziraju lijekove (vidjeti odlomak „Posebne populacije - Slabi metabolizatori UGT2B17 i CYP2C19”).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih peroralnih doza u štakora i pasa u trajanju do 3 mjeseca utvrđena je anemija kod primjene svih doza, uključujući pri razinama izloženosti nižima od one koja se postiže u ljudi. Iako je anemija bila reverzibilna, ovo je relevantno za primjenu u ljudi.

Kancerogeneza

Provedeno je 26-tjedno ispitivanje kancerogenosti belzutifana na transgeničnim rasH2 miševima uz primjenu doza do 600 mg/kg na dan, što odgovara razinama izloženosti do 28 puta većima od izloženosti u ljudi kod primjene odobrene doze. U tom ispitivanju nisu opaženi neoplastični nalazi povezani s belzutifanom ni pri jednoj razini doze te nije utvrđen rizik od kancerogenosti.

Mutogeneza

Belzutifan nije bio genotoksičan u *in vitro* testu mutagenosti na bakterijama i mikronukleusnom testu, kao ni u *in vivo* mikronukleusnom testu na štakorima pri razini izloženosti 1,7 puta većoj od one koja se postiže u ljudi.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja belzutifana na plodnost. U 3-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na štakorima opažene su ireverzibilna atrofija/degeneracija testisa i oligospermija pri razinama izloženosti nižima od one koja se postiže u ljudi kod primjene preporučene doze od 120 mg jedanput na dan. Toksični učinci na testise nisu opaženi u pasa pri razini izloženosti sličnoj onoj koja se postiže u ljudi. Iako u 3-mjesečnim ispitivanjima toksičnosti nisu utvrđeni nikakvi nalazi na reproduktivnim organima ženki ni u štakora ni u pasa, HIF-2 α ima funkcionalnu ulogu u maternici tijekom implantacije embrija i uspostave graviditeta u miševa. Inhibicija HIF-2 α putem izlaganja belzutifanu mogla bi ometati implantaciju embrija te dovesti do smanjenja ženske plodnosti. U ispitivanju embriofetalnog razvoja na štakorima primjena belzutifana tijekom organogeneze uzrokovala je do 100 %-tnu smrtnost embrija i fetusa, smanjenje tjelesne težine fetusa te malformacije kostura fetusa pri razinama izloženosti sličnima ili nižima od one koja se postiže u ljudi kod primjene preporučene doze od 120 mg jedanput na dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

hipromelozaacetatsukcinat
celuloza, mikrokristalična (E460)
manitol (E421)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)
talk (E553b)
boja *Indigo carmine aluminium lake* (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od aluminijske/aluminijske.

Pakiranje koje sadrži 30 filmom obloženih tableta.

Višestruko pakiranje koje sadrži 90 (3 pakiranja s 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka WELIREG u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom usuglasiti sadržaj i format vodiča za zdravstvene radnike, uključujući načine komunikacije, plan distribucije i sve druge aspekte alata za pružanje sigurnosnih savjeta. Kartica za bolesnika uključena je u pakiranje lijeka.

Cilj je alata za pružanje sigurnosnih savjeta pružiti informacije o odgovarajućim kontracepcijskim mjerama radi sprječavanja trudnoće u bolesnika koje se liječe belzutifanom.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je WELIREG stavljen na tržište, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati odnosno bolesnice reproduktivne dobi za koje se očekuje da će primjenjivati WELIREG imaju pristup / dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Vodič za zdravstvene radnike
- Karticu za bolesnika

Edukacijski materijali za zdravstvene radnike:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike

Vodič za zdravstvene radnike:

- Kad se primjenjuje u trudnica, belzutifan može uzrokovati embriofetalna oštećenja, uključujući gubitak ploda.
- Primjena belzutifana kontraindicirana je u trudnica koje se liječe zbog tumora povezanih s von Hippel-Lindauovom (VHL) bolešću.
- Belzutifan se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće u žena koje se liječe zbog karcinoma bubrežnih stanica osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje belzutifanom.
- Pojednostavljeni o tome kako smanjiti mogući rizik od izlaganja tijekom trudnoće za žene reproduktivne dobi na temelju sljedećih preporuka:
 - Prije početka liječenja belzutifanom potrebno je napraviti test na trudnoću.
 - Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja belzutifanom i još najmanje tjedan dana nakon primjene posljednje doze.
 - Objasniti bolesnici da belzutifan može smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva. Stoga treba primjenjivati nehormonsku metodu kontracepcije ili njezin partner treba koristiti prezervativ.
 - Bolesnice reproduktivne dobi treba upoznati s mogućim rizikom od embriofetalnih oštećenja i odgovarajućim kontracepcijskim mjerama prije početka liječenja belzutifanom.
- Potrebno je prekinuti liječenje belzutifanom ako bolesnica planira trudnoću ili se trudnoća utvrdi.
- Kartica za bolesnika uključena je u pakiranje lijeka. Zdravstveni radnici trebaju prije početka liječenja upoznati svaku bolesnicu reproduktivne dobi sa svrhom kartice za bolesnika.

Kartica za bolesnika:

- Trudnice ne smiju primjenjivati belzutifan jer primjena belzutifana u trudnoći može uzrokovati embriofetalna oštećenja, uključujući gubitak ploda.
- Navodi koji opisuju kako smanjiti mogući rizik od izlaganja tijekom trudnoće na temelju sljedećih preporuka:
 - Prije početka liječenja belzutifanom potrebno je napraviti test na trudnoću.
 - Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja belzutifanom i još najmanje tjedan dana nakon primjene posljednje doze.
 - Belzutifan može smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva. Stoga bolesnica treba primjenjivati nehormonsku metodu kontracepcije ili njezin partner treba koristiti prezervativ.
 - Ako dođe do trudnoće tijekom liječenja belzutifanom, treba odmah obavijestiti nadležnog liječnika.
- Kontaktni podaci liječnika koji je propisao belzutifan.
- Žene reproduktivne dobi treba uputiti da sa svojim zdravstvenim radnikom razgovaraju o kontracepciji tijekom liječenja belzutifanom.
- Uputiti bolesnicu da pročita uputu o lijeku za dodatne informacije o sigurnosti belzutifana.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdile djelotvornost i sigurnost belzutifana u monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s von Hippel-Lindauovom bolešću kojima je potrebna terapija za s njome povezane lokalizirane tumore: karcinom bubrežnih stanica (RCC), hemangioblastome u središnjem živčanom sustavu (SZS) ili neuroendokrine tumore gušterače (pNET), a kod kojih su lokalni postupci neprikladni, nositelj odobrenja treba predati završne rezultate ispitivanja MK-6482-004 koje je u tijeku: otvorenog ispitivanja faze II s jednom ispitivanom skupinom u kojem se dodatno ispituju dugoročna djelotvornost i sigurnost belzutifana u liječenju karcinoma bubrežnih stanica povezanog s von Hippel-Lindauovom bolešću.	1. tromjesečje 2027.
Kako bi se potvrdile djelotvornost i sigurnost belzutifana u monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s von Hippel-Lindauovom bolešću kojima je potrebna terapija za s njome povezane lokalizirane tumore: RCC, hemangioblastome u SZS-u ili pNET, a kod kojih su lokalni postupci neprikladni, nositelj odobrenja treba predati podatke o djelotvornosti i sigurnosti za najmanje 64 bolesnika praćenih najmanje 24 mjeseca iz kohorte B1 u ispitivanju MK-6482-015 koje je u tijeku: nekontroliranom ispitivanju faze II u kojem se ocjenjuju djelotvornost i sigurnost belzutifana u bolesnika s tumorima povezanim s von Hippel-Lindauovom bolešću koji imaju najmanje 1 mjerljivi tumor: RCC, pNET ili feokromocitom/ paragangliom (PPGL).	1. tromjesečje 2027.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

WELIREG 40 mg filmom obložene tablete
belzutifan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg belzutifana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1893/001 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

WELIREG 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA – UKLJUČUJE PLAVI OKVIR

1. NAZIV LIJEKA

WELIREG 40 mg filmom obložene tablete
belzutifan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg belzutifana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja s 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1893/002 Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja s 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

WELIREG 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA - BEZ PLAVOG OKVIRA

1. NAZIV LIJEKA

WELIREG 40 mg filmom obložene tablete
belzutifan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg belzutifana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

30 filmom obloženih tableta

Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne smije se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1893/002 Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja s 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

WELIREG 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

WELIREG 40 mg tablete
belzutifan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

KARTICA S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA

Welireg ▼ (belzutifan)

- Nemojte uzimati WELIREG za von Hippel-Lindauovu bolest ako ste trudni.
- Ako ste trudni i potrebna Vam je terapija za karcinom bubrežnih stanica, razgovarajte s liječnikom o primjeni lijeka WELIREG.
- WELIREG može naškoditi djetetu i uzrokovati spontani pobačaj. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Liječnik će Vam napraviti test na trudnoću prije nego počnete uzimati WELIREG.
- Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate WELIREG.

Kontrola začeća (kontracepcija)

- Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti:
 - metode kontrole začeća koje sadrže hormone - poput pilula, injekcija ili transdermalnih naljepaka za kontrolu začeća - možda neće biti jednako djelotvorne dok uzimate WELIREG.
 - dok uzimate WELIREG i još najmanje tjedan dana nakon uzimanja posljednje doze:
 - morate koristiti učinkovitu nehormonsku metodu kontrole začeća (kontracepcije) ili
 - Vaš partner mora koristiti prezervativ.
- Razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom o tome koje bi metode kontrole začeća bile dobre za Vas dok uzimate WELIREG.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite ili mislite da ste možda zatrudnjeli tijekom liječenja.

Za više informacija pročitajte uputu o lijeku za WELIREG koja sadrži informacije za bolesnika.

Važni kontaktni podaci

Ime liječnika _____

Telefonski broj ordinacije _____

Telefonski broj nakon radnog vremena _____

Moje ime _____

[MSD logo]

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

WELIREG 40 mg filmom obložene tablete belzutifan

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- U pakiranju se nalazi i kartica za bolesnika namijenjena ženama koje mogu zatrudnjati. Molimo da je pročitate jer sadrži važne sigurnosne informacije koje morate znati prije i tijekom liječenja lijekom WELIREG.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je WELIREG i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati WELIREG
3. Kako uzimati WELIREG
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati WELIREG
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je WELIREG i za što se koristi

WELIREG je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar belzutifan.

WELIREG se koristi za liječenje odraslih osoba koje imaju:

- karcinom bubrežnih stanica sa svjetlostaničnom komponentom, što je jedna vrsta raka bubrega. Koristi se kad je rak uznapredovao (proširio se) nakon liječenja lijekovima koji ciljano djeluju na imunostanični sustav (inhibitorom PD-1 ili PD-L1) i krvne žile tumora (terapijom s ciljanim djelovanjem na VEGF).
- von Hippel-Lindauovu (VHL) bolest (genetsku bolest koja uzrokuje rast tumora i cista u određenim dijelovima tijela) i kojima je potrebna terapija za karcinom bubrežnih stanica, za tumore u mozgu i kralježničnoj moždini koji se zovu hemangioblastomi u središnjem živčanom sustavu ili za jednu vrstu raka gušterače pod nazivom neuroendokrini tumor gušterače, a kod kojih kirurški zahvat ili drugi lokalni postupci nisu prikladni.

Djelatna tvar u lijeku WELIREG, belzutifan, blokira protein koji se zove hipoksijom inducirani faktor 2 alfa (HIF-2 α). Taj protein pomaže kontrolirati rast stanica i krvnih žila, što može imati ulogu u razvoju i širenju tumora u tijelu.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati WELIREG

Nemojte uzimati WELIREG

- ako ste alergični na belzutifan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako niste sigurni.
- ako ste trudni i trebate primati terapiju za von Hippel-Lindauovu bolest (pogledajte dio „Trudnoća”).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete WELIREG:

- ako imate tegoba s disanjem
- ako imate niske razine crvenih krvnih stanica (anemiju)
- ako imate von Hippel-Lindauovu bolest i tumore u mozgu i kralježničnoj moždini.

Niske razine crvenih krvnih stanica (anemija)

Liječenje lijekom WELIREG može uzrokovati anemiju (niske razine crvenih krvnih stanica).

Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- nedostatak zraka
- umor
- omaglicu
- blijedu kožu.

Liječnik će Vas pratiti radi moguće pojave anemije prije početka liječenja i tijekom liječenja lijekom WELIREG. Ako se kod Vas razvije teška anemija, liječnik može uvesti liječenje lijekovima koji potiču proizvodnju crvenih krvnih stanica (lijekovi za stimulaciju eritropoeze) i/ili transfuziju krvi te prekinuti liječenje lijekom WELIREG dok se anemija ne povuče ili trajno obustaviti liječenje lijekom WELIREG.

Niske razine kisika u krvi (hipoksija)

Liječenje lijekom WELIREG može uzrokovati hipoksiju. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- nedostatak zraka
- ubrzane otkucaje srca
- brzo disanje
- plavkastu boju kože oko usta
- nemogućnost izgovaranja cijelih rečenica bez gubitka zraka
- neuobičajen umor
- smetenost.

Liječnik će Vas pratiti radi moguće pojave hipoksije prije početka i tijekom liječenja lijekom WELIREG. Ako se kod Vas razvije teška hipoksija, liječnik može uvesti terapiju kisikom ili privremeno prekinuti liječenje lijekom WELIREG. Liječenje lijekom WELIREG ponovno će započeti u nižoj dozi. U slučaju ponovne pojave hipoksije, liječnik će prekinuti liječenje lijekom WELIREG. U nekim slučajevima, ako se razvije vrlo teška hipoksija, liječnik može trajno obustaviti liječenje lijekom WELIREG.

Krvarenje u mozgu i kralježničnoj moždini (krvarenje u središnjem živčanom sustavu)

Liječenje lijekom WELIREG za von Hippel-Lindauovu bolest može uzrokovati krvarenje u mozgu i kralježničnoj moždini ako imate tumore u mozgu i/ili kralježničnoj moždini. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- tešku glavobolju
- tegobe s vidom
- tešku pospanost
- tešku slabost na jednoj strani tijela
- nekoordinirane pokrete mišića
- jaku bol u vratu ili leđima
- gubitak osjeta boli, topline i dodira.

Djeca i adolescenti

WELIREG se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina. Nije poznato je li WELIREG siguran i učinkovit za primjenu u ovih bolesnika.

Drugi lijekovi i WELIREG

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naime, WELIREG može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova. Isto tako, neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka WELIREG.

WELIREG može utjecati na djelovanje hormonskih kontraceptiva. Dok uzimate WELIREG i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze lijeka:

- morate koristiti učinkovitu nehormonsku metodu kontrole začeca (kontracepcije) ili
- Vaš partner mora koristiti prezervativ.

Trudnoća

Nemojte uzimati WELIREG za von Hippel-Lindauovu bolest ako ste trudni.

Ako ste trudni i potrebna Vam je terapija za karcinom bubrežnih stanica, razgovarajte s liječnikom o primjeni lijeka WELIREG.

WELIREG može naškoditi djetetu i uzrokovati spontani pobačaj. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Liječnik će Vam napraviti test na trudnoću prije nego počnete uzimati WELIREG.

Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate WELIREG.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti:

- metode kontrole začeca koje sadrže hormone - poput pilula, injekcija ili transdermalnih naljepaka za kontrolu začeca - možda neće biti jednako djelotvorne dok uzimate WELIREG.
- dok uzimate WELIREG i još najmanje tjedan dana nakon uzimanja posljednje doze
 - morate koristiti učinkovitu nehormonsku metodu kontrole začeca (kontracepcije) ili
 - Vaš partner mora koristiti prezervativ.

Razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom o tome koje bi metode kontrole začeca bile dobre za Vas dok uzimate WELIREG.

Plodnost

WELIREG može uzrokovati probleme s plodnošću u muškaraca i žena, što može utjecati na Vašu sposobnost da imate djecu. Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako Vas to zabrinjava.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako dojite ili planirate dojiti.

Nije poznato izlučuje li se WELIREG u majčino mlijeko. Uzimanje ovog lijeka dok dojite može naškoditi Vašem djetetu. Vi i Vaš liječnik trebate zajedno odlučiti hoćete li uzimati WELIREG ili dojiti. Ne smijete raditi oboje istovremeno. Ako želite početi dojiti, pričekajte najmanje tjedan dana nakon uzimanja posljednje doze lijeka WELIREG.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom liječenja lijekom WELIREG možete osjećati omaglicu ili umor. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilom ni raditi sa strojevima dok se omaglica ili umor ne povuku.

WELIREG sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati WELIREG

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

- Preporučena doza je 120 mg jedanput na dan. Uzimajte tri tablete od 40 mg jedanput na dan, u približno isto vrijeme svakoga dana.
- Liječnik može smanjiti dozu ili privremeno ili trajno prekinuti liječenje ako nastupe određene nuspojave dok uzimate WELIREG (pogledajte dio 4.).

Kako uzimati lijek

Tablete progutajte cijele – nemojte ih lomiti. Nije poznato djeluje li ovaj lijek ako tablete nisu cijele. WELIREG možete uzimati s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka WELIREG nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta, obratite se liječniku ili bolnici za savjet.

Ako zaboravite uzeti WELIREG

Ako propustite dozu lijeka WELIREG, uzmite propuštenu dozu što je prije moguće istoga dana. Uzmite redovitu dozu lijeka WELIREG sljedećeg dana.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka WELIREG, nemojte uzeti dodatnu dozu. Uzmite redovitu dozu lijeka WELIREG sljedećeg dana.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

WELIREG može uzrokovati sljedeće nuspojave, koje mogu biti ozbiljne (pogledajte dio 2.):

- smanjene razine crvenih krvnih stanica (anemija) (vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- smanjene razine kisika u krvi (hipoksija) (vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- otežano disanje (dispneja) (vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- umor
- blijedu kožu
- nedostatak zraka
- poteškoće s disanjem
- bol u prsnoj koži
- ubrzane otkucaje srca
- ili omaglicu.

Ako Vam je broj crvenih krvnih stanica prenizak, možda će Vam biti potrebna transfuzija krvi. Ako su Vam razine kisika u krvi preniske, možda će Vam biti potrebna nadomjesna terapija kisikom.

Liječnik će provoditi krvne pretrage kako bi provjerio broj crvenih krvnih stanica i mjeriti razinu kisika u krvi prije i tijekom liječenja lijekom WELIREG.

Druge moguće nuspojave:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- umor
- omaglica
- mučnina
- krvarenje (uključujući krvarenje u mozgu i kralježničnoj moždini ako imate hemangioblastome u središnjem živčanom sustavu povezane s von Hippel-Lindauovom bolešću).

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- povećanje tjelesne težine.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati WELIREG

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na foliji blistera i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je pakiranje oštećeno ili su primjetni znakovi neovlaštenog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**Što WELIREG sadrži**

- Djelatna tvar je belzutifan. Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg belzutifana.
- Drugi sastojci su umrežena karmelozanatrij (E468) (pogledajte odlomak „WELIREG sadrži natrij” u dijelu 2.), hipromelozaacetatsukcinat, magnezijev stearat (E470b), manitol (E421), mikrokristalična celuloza (E460) i koloidni, bezvodni silicijev dioksid (E551). Film ovojnica sadrži boju *indigo carmine aluminium lake* (E132), makrogol (E1521), poli(vinilni alkohol) (E1203), talk (E553b) i titanijev dioksid (E171).

Kako WELIREG izgleda i sadržaj pakiranja

WELIREG je plava, ovalna, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „177” na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani. WELIREG je dostupan u aluminij/aluminij blisterima. Jedno pakiranje sadrži 30 filmom obloženih tableta. Jedno višestruko pakiranje sadrži 90 (3 pakiranja s 30) filmom obloženih tableta. Na tržištu u Vašoj zemlji ne moraju se nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 A.B.E.E
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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU UVJETNOG
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.