

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

WELIREG 40 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg belzutifánt tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Kék színű, ovális, körülbelül 13 × 8 mm méretű filmtabletta, az egyik oldalán „177” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vesesejtes carcinoma (RCC)

A WELIREG monoterápiában olyan előrehaladott, világossejtes vesesejtes carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél a betegség két vagy több – PD-(L)1-gátlót és legalább két VEGF-et célzó terápiát tartalmazó – terápiás vonal alkalmazását követően progressziált.

Von Hippel-Lindau-betegséggel (VHL-betegség) összefüggő daganatok

A WELIREG monoterápiában olyan von Hippel-Lindau-betegségben (VHL-betegség) szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknek társult, lokalizált vesesejtes carcinoma (RCC), központi idegrendszeri (CNS) haemangioblastoma vagy neuroendokrin hasnyálmirigy-tumor (pNET) miatt kezelésre van szükségük; és akik esetében helyi beavatkozás nem végezhető el.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a daganatok kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A WELIREG ajánlott dózisa 120 mg belzutifán (három darab 40 mg-os tablettát) naponta egyszer, minden nap azonos időben.

A kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kell folytatni.

Kihagyott dózis

Ha kimarad egy WELIREG-dózis, bevehető ugyanazon a napon, de ezt a lehető leghamarabb kell megtenni. Másnap vissza kell térni a szokásos napi dózishoz. Nem szabad több tablettát bevenni a kihagyott dózis pótlására.

Ha a WELIREG bevétele után bármikor hányás fordul elő, nem szabad újabb dózist bevenni. A következő dózist másnap kell bevenni.

Dózismódosítás

A WELIREG dózisának mellékhatások miatti módosítását az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat: Ajánlott dózismódosítás

Mellékhatás	Súlyosság*	Dózismódosítás
Anaemia (lásd 4.4 pont)	3. fokozat (haemoglobin < 8 g/dl; < 4,9 mmol/l; < 80 g/l; transzfúzió javallott)	- Felfüggesztés ≤ 2. fokozatúra javulásig - Folytatás azonos vagy (40 mg-mal) csökkentett dózissal; mérlegelni kell a felfüggesztést az anaemia súlyosságától és tartósságától függően
	4. fokozat (életveszélyes következmények jelentkeznek vagy sürgős beavatkozás javallott)	- Felfüggesztés ≤ 2. fokozatúra javulásig - Folytatás (40 mg-mal) csökkentett dózissal vagy végleges leállítás a 4. fokozat visszatérésekor
Hypoxia (lásd 4.4 pont)	3. fokozat tünetmentes (csökkent nyugalmi oxigénszaturáció [pl. pulzoximéter < 88% vagy Pa O ₂ ≤ 55 Hgmm])	- Lehet folytatni vagy felfüggeszteni ≤ 2. fokozatúra javulásig - Folytatás (40 mg-mal) csökkentett dózissal vagy felfüggesztés a hypoxia súlyosságától és tartósságától függően
	3. fokozat tünetekkel (csökkent nyugalmi oxigénszaturáció [pl. pulzoximéter < 88% vagy Pa O ₂ ≤ 55 Hgmm])	- Felfüggesztés ≤ 2. fokozatúra javulásig - Folytatás (40 mg-mal) csökkentett dózissal vagy felfüggesztés a hypoxia súlyosságától és tartósságától függően
	4. fokozat (életveszélyes légúti érintettség; sürgős beavatkozás szükséges [pl. tracheotómia vagy intubáció])	Végleges leállítás

Mellékhatás	Súlyosság*	Dózismódosítás
Egyéb mellékhatások (lásd 4.8 pont)	3. fokozat	- Felfüggesztés $\leq$ 2. fokozatúra javulásig - Folytatás mérlegelhető (40 mg-mal) csökkentett dózissal a súlyosságtól és tartósságtól függően - Végleges leállítás a 3. fokozat visszatérésekor
	4. fokozat	Végleges leállítás

*A Nemzeti Rákkutató Intézet – nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE]) 5. verziója szerint.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Dózismódosítás nem szükséges időseknél (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban – beleértve a végstádiumú vesebetegséget is - szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem javasolt a dózismódosítás enyhe (összbilirubin $\leq$ normál érték felső határa [ULN] és glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT $\leq$ ULN vagy összbilirubin $> 1-1,5 \times$ ULN és bármilyen GOT]) vagy közepes fokú (összbilirubin $> 1,5-3 \times$ ULN és bármilyen GOT vagy Child-Pugh B) májkárosodásban szenvedő betegeknél. A belzutifánt nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A biztonságosságot és hatásosságot 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták (lásd 5.1 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A WELIREG-et szájon át kell alkalmazni.

A tablettákat egészben kell lenyelni és étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehetőek. A tablettákat nem szabad eltörni, széttörni vagy összerágni, mivel nem ismert, hogy ez befolyásolja-e a belzutifán felszívódását.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség VHL-betegséggel összefüggő daganatokban szenvedő betegek esetében (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Anaemia

A belzutifánt kapó betegeknél klinikai vizsgálatokban anaemiát jelentettek (lásd 4.8 pont).

A betegeknel monitorozni kell az anaemiát a belzutifán-kezelés megkezdése előtt és időszakosan a kezelés alatt is. Azoknál a betegeknel, akiknél 3. fokozatú anaemia alakul ki, fel kell függeszteni a belzutifán-kezelést és a beteget standard orvosi gyakorlatnak megfelelően kell ellátni – beleértve eritropoézis-stimuláló szerek (ESA) alkalmazását is – az anaemia ≤ 2 . fokozatúra javulásáig (további információk az ESA-k alkalmazási előírásában). Visszatérő 3. fokozatú anaemia esetén a belzutifán-kezelést fel kell függeszteni. Azoknál a betegeknel, akiknél 4. fokozatú anaemia alakul ki, a belzutifán-kezelést fel kell függeszteni, visszatérő 4. fokozatú anaemia esetén pedig véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Hypoxia

A belzutifánt kapó betegeknel klinikai vizsgálatokban hypoxiát jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknel pulzoximéterrel monitorozni kell az oxigénszaturációt a belzutifán-kezelés megkezdése előtt és időszakosan a kezelés alatt is. Mérlegelni kell az oxigénterápiát és a kezelés folytatását vagy felfüggesztését 3. fokozatú, tünetmentes hypoxia esetén. Amennyiben felfüggesztik a terápiát újraindítani csökkentett dózissal kell. Fel kell függeszteni a belzutifán-kezelést, kezelni kell a hypoxiát, majd a belzutifán-kezelést csökkentett dózissal kell folytatni 3. fokozatú, tünetekkel járó hypoxia esetén. Visszatérő, tünetekkel járó hypoxia esetén a belzutifán-kezelést fel kell függeszteni. A kezelést véglegesen le kell állítani 4. fokozatú hypoxia esetén (lásd 4.2 pont).

Embriofetalis toxicitás: Fogamzóképes nők

A belzutifán embereknél embriofetalis károsodást okozhat, beleértve a vetélést is (lásd 4.6 és 5.3 pont). Fogamzóképes nőknél a belzutifán-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell, hogy fennáll-e terhesség.

A fogamzóképes nőknek nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a belzutifán-kezelés alatt és az utolsó dózis bevétele után legalább 1 hétig a lehetséges magzati kockázat miatt (lásd 4.5 és 4.6 pont).

Központi idegrendszeri (CNS) haemorrhagia VHL-betegséggel összefüggő CNS-haemangioblastomában (CNS-HB) szenvedő betegeknel

Központi idegrendszeri vérzés – köztük halállal végződő is – előfordult VHL-betegséggel összefüggő CNS-haemangioblastomás betegeknel. A kezelőorvosoknak figyelniük kell a CNS-haemorrhagia tüneteire és jeleire a belzutifánnal kezelt, VHL-betegséggel összefüggő CNS-HB-ban szenvedő betegeknel.

A segédanyagokkal kapcsolatos információk

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

In vitro és farmakogenomikai vizsgálatokban kimutatták, hogy a belzutifán az UGT2B17 és a CYP2C19 által metabolizálódik, és koncentrációfüggő módon indukálja a CYP3A4-et.

A belzutifán hatása egyéb gyógyszerekre

A belzutifán CYP3A4-szubsztrátokkal – beleértve hormonális fogamzásgátlókkal – való együttes alkalmazása csökkenti a CYP3A4-szubsztrátok koncentrációit, ami csökkentheti ezeknek a szubsztrátoknak a hatásosságát. A csökkenés mértéke kifejezettebb lehet azoknál a betegeknel, akik mind az UGT2B17, mind a CYP2C19 esetében gyenge metabolizálók (lásd 5.2 pont). Kerülni kell a belzutifán olyan érzékeny CYP3A4-szubsztrátokkal történő együttes alkalmazását, amelyeknél a szubsztrát minimális koncentrációcsökkenése is a kezelés sikertelenségéhez vezethet. Ha az együttes

alkalmazás elkerülhetetlen, növelni kell az érzékeny CYP3A4-szubsztrát dózisát az alkalmazási előírásának megfelelően.

A belzutifán hormonális fogamzásgátlókkal való együttes alkalmazása sikertelen fogamzásgátláshoz vezethet (lásd 4.4 és 4.6 pont) vagy növelheti az áttörésszerű vérzés előfordulását. A hormonális fogamzásgátlást alkalmazó betegeknek tanácsolni kell, hogy a belzutifán-kezelés alatt valamilyen egyéb, nem hormonális fogamzásgátlási módszert alkalmazzanak vagy férfi partnerük használjon óvszert.

Egy klinikai vizsgálatban a napi 120 mg belzutifán ismételt dózisa a midazolám görbe alatti területének (AUC) 40%-os csökkenését okozta – ez a hatás megfelel egy gyenge CYP3A4-indukciónak. A belzutifán mérsékelt CYP3A4-induktor lehet olyan betegek esetében, akiknél magasabb a belzutifán plazmaexpozíciója (lásd 5.2 pont).

In vitro adatok alapján a MATE-2K belzutifán általi gátlása várható klinikailag releváns expozícióknál, és nem zárható ki a MATE1 inhibíciója.

A belzutifán *in vitro* a CYP2B6 és a CYP2C8 induktora. *In vivo* vizsgálatokat nem végeztek. Amennyiben ezeket belzutifánnal egy időben alkalmazzák, az érzékeny CYP2B6- és/vagy CYP2C8-szubsztrátok plazmakoncentrációja klinikailag releváns mértékben csökkenhet.

Egyéb gyógyszerek hatása a belzutifánra

A belzutifán együttes alkalmazása UGT2B17- vagy CYP2C19-inhibitorokkal növeli a belzutifán plazmaexpozícióit, ami növelheti a belzutifán alkalmazásával összefüggő mellékhatások előfordulásának gyakoriságát és súlyosságát. A betegeknél monitorozni kell az anaémiát és a hypoxiát, és a belzutifán dózisát a javasoltak alapján csökkenteni kell.

Az erős CYP2C19-induktorok belzutifán-expozícióra gyakorolt hatását nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes nőknél a belzutifán-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell, hogy fennáll-e terhesség.

A belzutifán-kezelés terhes nőknél történő alkalmazása embriofoetális károsodást – beleértve vetélést is – okozhat (lásd 4.4 és 5.3 pont). A fogamzóképes nőket tájékoztatni kell a magzatra gyakorolt esetleges kockázatról.

A fogamzóképes nőknek nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a belzutifán-kezelés alatt és az utolsó dózis bevétele után legalább 1 hétig. A belzutifán alkalmazása csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. A hormonális fogamzásgátlást alkalmazó betegeknek tanácsolni kell, hogy a belzutifán-kezelés alatt valamilyen egyéb, nem hormonális fogamzásgátló módszert alkalmazzanak vagy férfi partnerük használjon óvszert (lásd 4.5 pont).

Terhesség

A belzutifán terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Vesesejtes carcinoma

A belzutifán nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a terhes nő klinikai állapota szükségessé teszi a belzutifán-kezelést.

Von Hippel-Lindau-betegséggel (VHL-betegség) összefüggő daganatok

A belzutifán alkalmazása ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). Ha a belzutifán-kezelés alatt terhesség jön létre, a kezelést fel kell függeszteni.

Szoptatás

Nincsenek adatok a belzutifán vagy metabolitjai jelenlétéről a humán anyatejben, ezek szoptatott gyermekekre vagy tejtermelődésre gyakorolt hatásáról. A szoptatott gyermekeknél súlyos mellékhatások alakulhatnak ki, emiatt a nőknek azt a tanácsot kell adni, hogy a belzutifán-kezelés alatt és az utolsó dózis bevétele után 1 hétig ne szoptassanak.

Termékenység

Állatkísérletek eredményei alapján a belzutifán károsíthatja a férfi és női reprodukciós képességet (lásd 5.3 pont). A betegek figyelmét fel kell hívni erre az esetleges kockázatra. A termékenységre gyakorolt hatás visszafordíthatósága nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A belzutifán kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A belzutifán alkalmazását követően szédülés vagy fáradtság jelentkezhet (lásd 4.8 pont).

Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket, amíg nem biztosak abban, hogy a terápia nincs rájuk kedvezőtlen hatással.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A belzutifán biztonságosságát 576, előrehaladott szolid tumorról és VHL-betegséggel összefüggő lokalizált tumorról élő beteg bevonásával értékelték, akik a klinikai vizsgálatokban 120 mg belzutifánt kaptak naponta egyszer. A belzutifán-expozíció medián időtartama 9,2 hónap (tartomány: 0,1 - 55,4 hónap) volt.

A kezelés alatt leggyakrabban jelentkező mellékhatások az anaemia (84,2%), a fáradtság (42,7%), a hányinger (24,1%), a dyspnoe (21,4%), a szédülés (17,9%) és a hypoxia (16,3%) voltak.

A leggyakoribb 3. vagy 4. fokozatú mellékhatások az anaemia (28,8%) és a hypoxia (12,2%) voltak. A leggyakoribb súlyos mellékhatások a hypoxia (7,1%), az anaemia (4,7%) és a dyspnoe (1,2%) voltak.

A belzutifán-kezelés megszakítását szükségessé tevő leggyakoribb mellékhatások az anaemia (7,1%), a hypoxia (5,4%), a fáradtság (2,6%), a hányinger (2,4%), a dyspnoe (1,7%) és a szédülés (1,6%) voltak. A belzutifán dózisának csökkentéséhez vezető leggyakoribb mellékhatások a hypoxia (6,3%), az anaemia (3,8%) és a fáradtság (1,7%) voltak. A belzutifán-kezelés felfüggesztéséhez vezető leggyakoribb mellékhatás a hypoxia (1,4%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A belzutifánnal kezelt betegek (n = 576) összesített adatbázisában szereplő vagy a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások a 2. táblázatban kerülnek felsorolásra. Ezek a mellékhatások szervrendszeri és gyakorisági kategóriáiként kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); és nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

2. táblázat: Mellékhatások belzutifánnal kezelt betegeknél*

Mellékhatás	Minden fokozat	3–4. fokozat
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Anaemia [†]	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Szédülés	Nagyon gyakori	-
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Dyspnoea	Nagyon gyakori	Gyakori
Hypoxia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Érbetegségek és -tünetek		
Haemorrhagia ^{‡#}	Nagyon gyakori	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Hányinger	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Fáradtság	Nagyon gyakori	Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
Testtömeg-gyarapodás	Gyakori	Gyakori

*A 2. táblázatban szereplő mellékhatások gyakoriságához hozzájárulhat alapbetegség.

[†]Az anaemia magában foglalja az anaemiát és a csökkent hemoglobinszintet.

[‡] Magában foglalja a különböző lokalizációjú, különféle vérzéses eseményeket, amelyek nincsenek egyenként felsorolva. Azon haemorrhagia-terminusok, amelyek 5 vagy több, belzutifánnal kezelt beteggel kapcsolatban előfordultak: haematuria, haemoptysis, zúzódás és epistaxis (bármely fokozatú); valamint haematuria (3-4. fokozatú).

[#] Magában foglalja a CNS-haemorrhagiát (egy halálos kimenetelű esetet figyeltek meg) (lásd 4.4 pont).

Kiválasztott mellékhatások leírása

Anaemia (lásd 4.4 pont)

Anaemia a belzutifán-kezelésben részesülő, előrehaladott RCC-ben szenvedő betegek 83%-ánál fordult elő; 32%-uknak 3. fokozatú és 0,5%-uknak pedig 4. fokozatú anaemiája volt. Az anaemia jelentkezéséig eltelt medián idő 29 nap (tartomány: 1 nap-27 hónap) volt. Az anaemiás betegek 22%-a csak transzfúziót kapott, 20%-a csak ESA-kat kapott, és 14%-a transzfúziót is és ESA-kat is kapott. A betegeknek adott ESA-dózisok medián mennyisége 6,5 (tartomány: 1-87) volt. A betegek ESA-t a hemoglobinszintjük és kezelőorvosuk javaslata alapján kaptak (lásd 5.1 pont).

Anaemia a belzutifán-kezelésben részesülő, VHL-betegséggel összefüggő daganatokban szenvedő betegek 90,2%-ánál fordult elő, a betegek 11,5%-ánál az anaemia 3. fokozatú volt. Az anaemia (minden fokozat) jelentkezéséig eltelt medián idő 30 nap (tartomány: 1 nap-8 hónap) volt. Az anaemiában szenvedő betegek 1,8%-a csak transzfúziót kapott, 16,4%-a csak ESA-kat kapott, és 9,1%-a transzfúziót is és ESA-kat is kapott. A betegeknek adott ESA-dózisok medián mennyisége 5 (tartomány: 1-35) volt. A betegek ESA-t a hemoglobinszintjük és kezelőorvosuk javaslata alapján kaptak (lásd 5.1 pont).

A 3. fokozatú anaemia előfordulása a nagyobb belzutifán-expozícióval emelkedett olyan betegek esetében, akiknek kiindulási hemoglobinszintjük < 12 g/dl volt (lásd 4.4 pont).

Hypoxia (lásd 4.4 pont)

Hypoxia fordult elő a belzutifán-kezelésben részesülő, előrehaladott RCC-ben szenvedő betegek 15%-ánál; 10%-uknak 3. fokozatú és 0,3%-uknak pedig 4. fokozatú hypoxiája volt. A hypoxiában szenvedő betegek 70%-a oxigénterápiában részesült. A hypoxia jelentkezéséig eltelt medián idő 31 nap (tartomány: 1 nap - 21 hónap) volt.

Hypoxiát (3. fokozat) jelentettek belzutifán-kezelésben részesülő, VHL-betegséggel összefüggő daganatokban szenvedő betegek 1,6%-ánál. A hypoxia jelentkezéséig eltelt idő 56 nap volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A belzutifán túlادagolásának nincsen specifikus kezelése. Feltételezett túlادagolás esetén, ha szükséges, le kell állítani belzutifán-kezelést és szupportív terápiát kell alkalmazni. A belzutifán legmagasabb klinikailag vizsgált dózisa összesen napi 240 mg volt (120 mg naponta kétszer vagy 240 mg naponta egyszer). 3. fokozatú hypoxia fordult elő a napi kétszer 120 mg dózissal és 4. fokozatú thrombocytopenia fordult elő a napi egyszer 240 mg dózissal.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek. ATC kód: L01XX74

Hatásmechanizmus

A belzutifán a hypoxia indukálta faktor 2-alfa (HIF-2 α) transzkripciós faktor inhibitora. Normál oxigénszint mellett a HIF-2 α -t a VHL-fehérje bontja le. A VHL-fehérje funkciójának károsodása a HIF-2 α felhalmozódásához vezet. Ennek következtében a HIF-2 α a sejtmagba transzlokálódik és olyan gének expresszióját szabályozza, amelyek a sejtproliferációval, az angiogenezissel és a tumornövekedéssel kapcsolatosak. A belzutifán a HIF-2 α -hoz kötődik, és hypoxia vagy a VHL-fehérje funkciókiesése esetén blokkolja a HIF-2 α -HIF-1 β interakciót, ami a HIF-2 α célgének transzkripciójának és expressziójának csökkenéséhez vezet.

Farmakodinámiás hatások

A HIF-2 α -gátlás farmakodinámiás markereként az eritropoetin (EPO) plazmaszintjét monitorozták a betegeknél. Az EPO-szint csökkenése dózis/expozíció-függő volt, és napi egyszeri 120 mg feletti dózisokkal elért expozíciók esetén a csökkenés platószerűvé vált. Az EPO-szuppresszió maximális szintje (az alapértékhez képest átlagosan körülbelül 60%-os csökkenés) a belzutifán 2 hetes folyamatos alkalmazása után következett be. Tizenkét hetes kezelés után az EPO-szintek átlaga fokozatosan visszatért az alapértékre.

A belzutifánnak az ajánlott dózisban (napi egyszer 120 mg) nem volt klinikailag releváns hatása a QTc-intervallumra.

Klinikai hatásosság

Klinikai vizsgálat előrehaladott vesesejtes carcinomában (RCC) szenvedő felnőtt betegeknél

A belzutifán hatásosságát a LITESPARK-005 vizsgálatban értékelték, amely egy nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrollal végzett 3. fázisú klinikai vizsgálat volt. Ennek során a belzutifánt hasonlították össze everolimusszal 746, nem reszekálható, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus világos sejtes RCC-ben szenvedő beteg bevonásával, akik betegsége az egymást követően vagy kombinációban alkalmazott PD-1/L1-ellenőrzőpont-gátlók és VEGF-receptort célzó terápiák után progrediált. A betegek korábban legfeljebb 3 kezelési sort kaphattak, és a szolid tumorokra vonatkozó válaszártékelési kritériumok (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) 1.1-es verziója szerint besorolható betegségüknek kellett lennie. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél hypoxia, aktív központi idegrendszeri metasztázis vagy klinikailag jelentős szívbetegség állt fenn. A betegeket 1:1 arányban randomizálták a napi egyszer orálisan 120 mg belzutifánnal kezelt csoportba vagy a napi egyszer orálisan 10 mg everolimusszal kezelt csoportba. A randomizálást egyrészt az IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) kockázati kategóriák (kedvező versus közepes versus kedvezőtlen) szerint, másrészt a VEGF-receptort célzó korábbi terápiák száma szerint (1 versus 2-3) rétegezték.

A betegeket radiológiailag értékelték a randomizálás dátumától számított 9. héten, majd 8 hetente a 49. hétig, és ezt követően 12 hetente.

A LITESPARK-005-ben részt vevő 746 beteg közül 369-nél alkalmaztak két vagy több terápiás vonalat, amelyek PD-(L)1-gátlót és legalább két VEGF-et célzó terápiát tartalmaztak. E betegek kiindulási jellemzői a következők voltak: medián életkor 63 év (tartomány: 33–82 év), 40%-uk volt 65 éves vagy idősebb; 11%-uk 75 éves vagy idősebb; 79%-uk férfi; 78%-uk fehér bőrű; 12%-uk ázsiai; 1%-uk fekete bőrű vagy afroamerikai; 42%-uk ECOG-teljesítménypontszáma volt 0, 56%-uk ECOG-teljesítménypontszáma volt 1. Ami a korábbi terápiás vonalakat illeti: 2 terápiás vonalat a betegek 17%-a kapott, 81%-uk 3, míg további 2%-uk 4 korábbi terápiás vonalon esett át. Az IMDC kockázati kategóriák szerint a betegek eloszlása a következő volt: kedvező 22%, közepes 66%, kedvezőtlen 12%.

Az elsődleges hatásossági kimeneteli mutató a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) volt – amelyet az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi elemzéssel (blinded independent central review, BICR) értékelték a RECIST 1.1-es verziója alapján –, továbbá a teljes túlélés (overall survival, OS) volt. A másodlagos hatásossági kimeneteli mutatók közé tartozott az objektív terápiás válaszarány (objective response rate, ORR) és a terápiás válasz időtartama (duration of response, DOR) BICR módszerrel a RECIST 1.1-es verziója alapján értékelve.

A vizsgálat a teljes populációt tekintve statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a PFS (hazard arány [HR]: 0,75 [95%-os CI: 0,63; 0,90], p-érték 0,00077) és az ORR (21,9% versus 3,5%; p-érték < 0,00001) tekintetében a belzutifán-csoportba randomizált betegek esetében az everolimuszhoz képest az előre meghatározott időközi elemzés során (medián követési idő: 13,5 hónap [tartomány: 0,2–31,8 hónap]).

A 3. táblázat összefoglalja a LITESPARK-005 vizsgálat azon alcsoportjának fő hatásossági mutatóit, amelyben a betegek két vagy több olyan terápiás vonalban részesültek, amely PD-(L)1-gátlót és legalább két VEGF-et célzó terápiát tartalmazott. A PFS és az OS Kaplan–Meier-görbéit az 1. és a 2. ábra mutatja be.

3. táblázat: A LITESPARK-005 azon betegeinek hatásossági eredményei (BICR-értékelés), akik két vagy több olyan terápiás vonalban részesültek, amely PD-(L)1-gátlót és legalább két VEGF-et célzó terápiát tartalmazott

Végpont	Belzutifán n = 187	Everolimusz n = 182
PFS*		
Események száma, n (%)	127 (67,9%)	130 (71,4%)
Medián [†] PFS hónapban kifejezve (95%-os CI)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
Kockázati arány [‡] (95%-os CI)	0,73 (0,57; 0,94)	
OS[¶]		
Események száma, n (%)	128 (68,1%)	125 (68,7%)
Medián [†] OS hónapban kifejezve (95%-os CI)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
Hazárd arány [‡] (95%-os CI)	0,94 (0,74; 1,21)	
ORR* % (n) (95%-os CI)	24,1% (18,1; 30,8)	3,3% (1,2; 7,0)
Teljes válasz, n (%)	5 (2,7%)	0 (0%)
Részleges válasz, n (%)	40 (21,4%)	6 (3,3%)
Terápiás válasz időtartama*		
Medián, hónap (tartomány)	NR (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

* Az első előre meghatározott időközi elemzés alapján (medián követési idő: 13,5 hónap).

[†] A cenzorált adatokra vonatkozóan, a product-limit (Kaplan–Meier) módszer alapján.

[‡] A Cox-féle regressziós modell alapján.

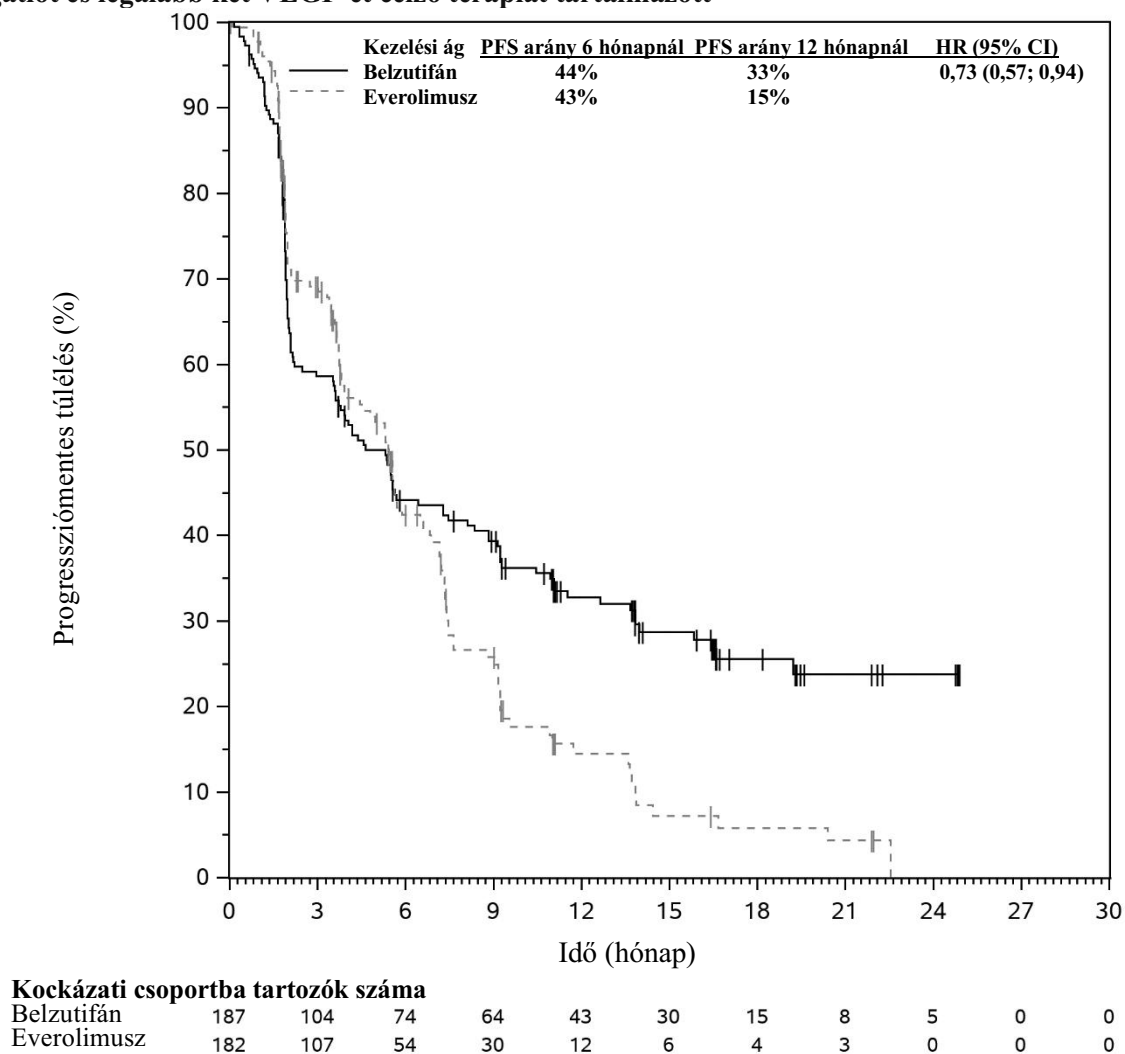
[¶] A végső elemzés (medián követési idő: 19,6 hónap) alapján.

+ Jelzi a folyamatban lévő terápiás választ.

NR = nem került elérésre

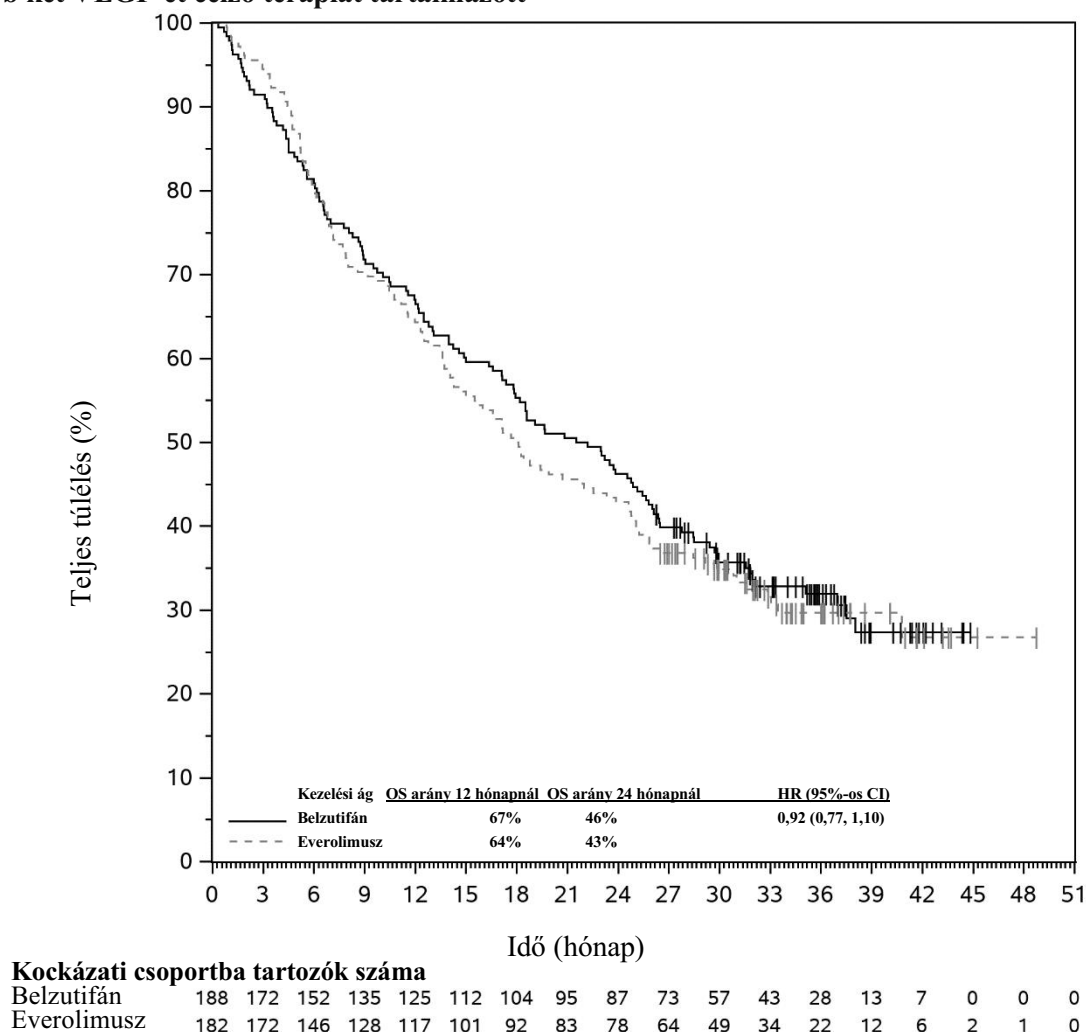
A terápiás válasz kialakulásáig eltelt idő (time to response, TTR) mediánja 3,7 hónap (tartomány: 1,7–16,6 hónap) volt a belzutifán-karon, illetve 3,0 hónap (tartomány: 1,8–5,4 hónap) volt az everolimusz-karon (medián követési idő 13,5 hónap) a LITESPARK-005 vizsgálat azon alcsoportjában, amelyben a betegek két vagy több olyan terápiás vonalban részesültek, amely PD-(L)1-gátlót és legalább két VEGF-et célzó terápiát tartalmazott.

1. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje kezelési áganként a LITESPARK-005 vizsgálat azon betegeinél, akik két vagy több olyan terápiás vonalban részesültek, amely PD-(L)1-gátlót és legalább két VEGF-et célzó terápiát tartalmazott*



* Medián követési idő 13,5 hónap

2. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje kezelési áganként a LITESPARK-005 vizsgálat azon betegeinél, akik két vagy több olyan terápiás vonalban részesültek, amely PD-(L)1-gátlót és legalább két VEGF-et célzó terápiát tartalmazott*



* Medián követési idő 19,6 hónap

Klinikai vizsgálat von Hippel–Lindau-betegséggel (VHL-betegség) összefüggő daganattal élő felnőtt betegeknél

A belzutifán hatásosságát a LITESPARK-004, egy nyílt elrendezésű, II. fázisú klinikai vizsgálatban vizsgálták VHL-betegségben szenvedő 61 betegnél, akiknek legalább egy mérhető (a RECIST 1.1-es verziója szerint meghatározva), a vesére lokalizálódó daganatuk volt, és akiknél nem volt szükség azonnali műtetre. A betegeknek lehettek más, VHL-betegséggel összefüggő daganataik is, például központi idegrendszeri haemangioblastoma vagy neuroendokrin pancreas-tumor (pancreatic neuroendocrine tumor, pNET). A betegek belzutifánt kaptak napi 120 mg-os dózisban. A betegeket radiológiailag értékelték körülbelül 12 héttel a kezelés megkezdése után, majd minden 12. héten. A kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatták. Feltétel volt, hogy a betegek ECOG-teljesítménypontszáma (ECOG-PS) 0 vagy 1 legyen. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél bármilyen bizonyítéka volt a metasztázisnak, akár RCC, akár más VHL-betegséggel összefüggő daganat kapcsán, vagy azonnali műtetre volt szükségük a daganat kezeléséhez, vagy bármilyen nagyobb sebészeti beavatkozást végeztek náluk a vizsgálati bevonásuk előtti 4 hét során, vagy bármilyen nagyobb kardiovaszkuláris eseményen estek át a vizsgálati gyógyszer alkalmazása előtti 6 hónapban, vagy korábban szisztémás kezelésben részesültek VHL-betegséggel összefüggő RCC kapcsán.

A LITESPARK-004-be bevont 61 beteg általános jellemzői a következők voltak: medián életkor 41 év, 3,3%-uk 65 éves vagy idősebb; 52,5%-uk férfi; 90,2%-uk fehér bőrű; az ECOG-

teljesítménypontszám 82,0%-uknál volt 0, 16,4%-uknál pedig 1. A betegek 77%-a már átesett RCC miatt műtéten. A betegek egyéb, VHL-betegséggel összefüggő daganatai közé tartoztak a hasnyálmirigy-elváltozások (100,0%) – ezek 36,1%-a a hasnyálmirigy neuroendokrin daganata volt –, a központi idegrendszeri haemangioblastomák (82,0%) és a retina-angiomák (19,7%).

A VHL-lel összefüggő RCC kezelésének elsődleges hatásossági végpontja az ORR volt a RECIST 1.1-es verziójával végzett radiológiai értékelés alapján, amelyet egy központi, független értékelő bizottság (independent review committee, IRC) végzett. A további hatásossági végpontok közé tartozott a terápiás válasz időtartama (duration of response, DOR) és a terápiás válaszig eltelt idő (time to response, TTR). Más, VHL-betegséggel összefüggő daganatok esetében az ORR és a DOR másodlagos hatásossági végpontként került értékelésre.

A 4. táblázat összefoglalja a LITESPARK-004 vizsgálat hatásossági eredményeit a VHL-betegséggel összefüggő RCC-daganatok kezelésében, egy időközi elemzés alapján, amelyet 49,7 hónap medián követési idővel végeztek el.

4. táblázat: A LITESPARK-004 hatásossági eredményei a VHL-betegséggel összefüggő RCC-tumorkok esetében

Végpont	Belzutifán n = 61
ORR*% (95%-os CI)	67,2% (54,0; 78,7)
Teljes válasz	11,5%
Részleges válasz	55,7%
Terápiás válasz időtartama[†]	
Medián, hónap (tartomány)	NR (8,6+; 44,4+)
% ≥ 12 hónap időtartammal	100,0%
Terápiás válaszig eltelt idő	
Medián, hónap (tartomány)	11,1 (2,7; 41,2)

Hatásossági adatok 49,7 hónap medián követési idővel (lezárás dátuma: 2023. április 3.)

* Terápiás válasz: A legjobb objektív válasz, azaz megerősített teljes válasz vagy részleges válasz

[†] Kaplan–Meier-becslések alapján

+ Jelzi a folyamatban lévő terápiás választ

NR = Nem került elérésre

A VHL-betegséggel összefüggő egyéb daganatok kezelésének hatásossági végpontjai közé tartozott az ORR és a DOR, amelyeket az IRC a RECIST 1.1-es verziója szerint értékelt. Ezeket az eredményeket az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat: A belzutifán hatásossági eredményei a VHL-betegséggel összefüggő egyéb daganatok esetében

	Belzutifán n = 61	
Végpont	Értékelhető központi idegrendszeri haemangioblasztoma n = 50	Értékelhető neuroendokrin hasnyálmirigy-daganat n = 22
ORR* % (95%-os CI)	48% (33,7; 62,6)	90,9% (70,8; 98,9)
Teljes válasz	8,0%	50,0%
Részleges válasz	40,0%	40,9%
Terápiás válasz időtartama[†]		
Medián, hónap (tartomány)	NR (0,0+; 47,5+)	NR (11,0+; 48,3+)
% ≥ 12 hónapos időtartammal	95,5%	100,0%

Hatásossági adatok 49,7 hónapos medián követési idővel (lezárás dátuma: 2023. április 3.)

* Terápiás válasz: A legjobb objektív válasz, azaz megerősített teljes válasz vagy részleges válasz

[†] Kaplan–Meier-bebecslések alapján

+ Jelzi a folyamatban lévő választ

NR = Nem került elérésre

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a belzutifán vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a vesedaganatok és a VHL-betegség tekintetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A belzutifán farmakokinetikája hasonló egészséges alanyoknál és szolid tumoros betegeknél, beleértve az előrehaladott RCC-t is. A 120 mg belzutifánnal kezelt betegeknél a populációs farmakokinetikai elemzés alapján a C_{max} egyensúlyi állapotának szimulált geometriai átlagértéke (CV%) 1,5 mikrogramm/ml (46%), az $AUC_{0-24\text{ óra}}$ 20,8 mikrogramm × óra/ml (64%) volt. Az egyensúlyi állapot körülbelül 3 nap után alakult ki.

Felszívódás

A belzutifán egyszeri 120 mg-os orális dózisát követően a belzutifán plazma-csúskoncentrációja (medián T_{max}) 1-2 órával a beadás után alakult ki.

Étkezés hatása

A magas zsír- és kalóriatartalmú étel fogyasztása körülbelül 2 órával késleltette a belzutifán csúskoncentrációjának kialakulását, de nem volt hatással az expozícióra (AUC). A C_{max} -érték enyhe, 24%-os csökkenését észlelték magas zsír- és kalóriatartalmú étel fogyasztása után, de ez nem volt klinikailag jelentős. Ezért a belzutifán bevételénél nem kell figyelembe venni az étkezést.

Eloszlás

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az átlagos (CV%) eloszlási térfogat 120 liter (28,5%). A belzutifán plazmafehérje-kötődési aránya 45%. A belzutifán vér és plazma közötti koncentrációs aránya 0,88.

Biotranszformáció

A belzutifán elsősorban az UGT2B17 és a CYP2C19 által metabolizálódik, kisebb mértékben a CYP3A4 által. Mind az UGT2B17, mind a CYP2C19 genetikai polimorfizmusokat mutat (lásd „Különleges betegcsoportok – *Kettős (UGT2B17 és CYP2C19) gyenge metabolizálók*”).

Gyógyszerkölsönhatások in vitro értékelése

A belzutifán az UGT2B17, a CYP2C19 és a CYP3A4 szubsztrátja. Az aktív transzport nem jelentős tényezője a belzutifán eloszlásának. A belzutifán nem gátolja a CYP- és az UGT-enzimeket vagy transzportereket, kivéve a MATE-2K-t, és potenciálisan a MATE1-et. A belzutifán nem indukálja a CYP1A2-t, azonban koncentrációfüggő módon indukálja a CYP2B6, CYP2C8 és a CYP3A4-enzimeket (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján az átlagos (CV%) clearance 5,89 liter/óra (60,6%), az átlagos eliminációs felezési idő körülbelül 14 óra.

Az izotóppal jelölt belzutifán egészséges alanyoknak történő orális alkalmazását követően a dózis körülbelül 49,6%-a ürült a vizelettel és 51,7%-a a széklettel (elsősorban inaktív metabolitokként). A dózis körülbelül 6%-a ürült változatlan formában a vizelettel.

Linearitás

A 40 mg-tól 120 mg-ig terjedő dózistartományban a plazmában a C_{max} - és AUC-érték arányosan növekedett.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egészséges alanyok és daganatos betegségben szenvedők populációs farmakokinetikai elemzése alapján nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a belzutifán átlagos expozícióját tekintve a normál vesefunkciójú, valamint az enyhe vagy közepes fokú vesekárossal élő alanyok között (a becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] alapján értékelve). Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknel egy kifejezetten ezt elemző farmakokinetikai vizsgálatban a belzutifán-expozíció (AUC_{0-INF}) 6%-kal csökkent a hemodialízis előtt és 14%-kal nőtt a hemodialízis után (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Egészséges alanyok és daganatos betegségben szenvedők populációs farmakokinetikai elemzése alapján nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a belzutifán átlagos expozícióját tekintve normál májfunkciójú (összbilirubin $\leq$ ULN és GOT $\leq$ ULN), valamint az enyhe fokú májkárosodással (összbilirubin $\leq$ ULN és GOT $>$ ULN vagy összbilirubin $>$ 1–1,5 $\times$ ULN és bármilyen GOT) élő alanyok között. Közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknel (Child-Pugh B) egy kifejezetten ezt elemző farmakokinetikai vizsgálatban a belzutifán-expozíció (AUC_{0-INF}) 52%-kal nőtt. Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak (lásd 4.2 pont).

Kettős (UGT2B17 és CYP2C19) gyenge metabolizálók

Magasabb belzutifán-expozíciók fordulnak elő azoknál a betegeknel, akik mind az UGT2B17, mind a CYP2C19 esetében gyenge metabolizálók. Ez növelheti a belzutifán mellékhatásainak előfordulását és súlyosságát, és szoros megfigyelést tesz szükségessé (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A belzutifán elsősorban az UGT2B17 és a CYP2C19 által metabolizálódik. Ezen enzimek aktivitása a különböző genetikai variánsokat hordozó egyének közt változó, ami befolyásolhatja a belzutifán koncentrációit. A gyenge metabolizálók olyan egyének, akiknél gyakorlatilag nincs enzimaktivitás. Akik mind az UGT2B17, mind a CYP2C19 esetében gyenge metabolizálók, azoknál a CYP3A4 lehet a fő eliminációs útvonal.

A kaukázusiak körülbelül 15%-a, a latin etnikum 11%-a, az afroamerikaiak 6%-a, a dél-ázsiaiak 38%-a és a kelet-ázsiaiak 70%-a az UGT2B17 tekintetében gyenge metabolizáló. A kaukázusiak körülbelül 2%-a, a latinok 1%-a, az afroamerikaiak 5%-a, a dél-ázsiaiak 8%-a és a kelet-ázsiaiak 13%-a a CYP2C19 tekintetében gyenge metabolizáló. A kaukázusiak körülbelül 0,3%-a, a latinok 0,1%-a, az afroamerikaiak 0,3%-a, a dél-ázsiaiak 3%-a és a kelet-ázsiaiak 9%-a kettős (UGT2B17 és CYP2C19) gyenge metabolizáló. A japán populációban az UGT2B17 esetében körülbelül 77%, a CYP2C19 esetében körülbelül 19%, míg a kettős (UGT2B17 és CYP2C19) esetében körülbelül 15% a gyenge metabolizálók várható gyakorisága. Az Egyesült Államok populációjában az UGT2B17 esetében körülbelül 16%, a CYP2C19 esetében körülbelül 3%, míg a kettős (UGT2B17 és CYP2C19) esetében körülbelül 0,5% a gyenge metabolizálók várható gyakorisága az USA lakosságának főbb rasszaira/etnikai csoportjaira vonatkozóan jelentett arányok alapján.

A gyengén metabolizáló CYP2C19 és UGT2B17 enzimek hatását a belzutifán expozíciójára egy populációs farmakokinetikai elemzésben értékelték. A populációs farmakokinetikai modell alapján a gyenge metabolizálók esetében az ajánlott dózis mellett a CYP2C19 esetében 1,3-szeres, az UGT2B17 esetében 2,7-szeres, míg a kettős UGT2B17 és CYP2C19 gyenge metabolizáció esetében 3,3-szoros a várható expozíció (egyensúlyi állapot $AUC_{0-24\text{óra}}$) egy tipikus referenciabeteghez képest (aki az UGT2B17 esetében extenzív metabolizáló, a CYP2C19 esetében extenzív vagy közepes fokú metabolizáló). Az expozíció-válasz elemzések eredményei szerint nincs szükség dózismódosításra a hatásosság és a biztonságosság, valamint a kockázat-előny profil alapján.

Az életkor, a nem, az etnikai hovatartozás, a rassz és a testtömeg hatásai

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkor (tartomány: 19–90 év), a nem, az etnikai hovatartozás, a rassz és a testtömeg (tartomány: 42,1–166 kg) nincs klinikailag jelentős hatással a belzutifán farmakokinetikájára. Az egyes rasszok között lehetnek expozíciós különbségek a metabolizáló enzimek eltérő előfordulási gyakorisága miatt (lásd „Különleges betegcsoportok – Kettős (UGT2B17 és CYP2C19) gyenge metabolizálók”).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású dózistoxicitás

A patkányokkal és kutyákkal végzett, legfeljebb 3 hónapos ismételt adagolású orális dózistoxicitási vizsgálatok anaemiát mutattak ki minden dózis alkalmazásakor, beleértve a humán expozíciónál alacsonyabb expozíciósszinteket is. Bár az anaemia visszafordítható volt, ez releváns a humán alkalmazás szempontjából.

Karciogenezis

Transzgenikus rasH2-egerekkel egy 26 hetes karcinogenitási vizsgálatot végeztek a belzutifánnal, legfeljebb 600 mg/ttkg/nap dóziséig, amely a jóváhagyott dózist figyelembe véve a humán expozíció 28-szorosának felel meg. Belzutifánnal összefüggő neoplasztikus elváltozásokat egyetlen dózisszintnél sem figyeltek meg, és a vizsgálat során nem azonosítottak karcinogén kockázatot.

Mutagenézis

A belzutifán nem bizonyult genotoxikusnak a bakteriális mutagenézis és mikronukleusz *in vitro* vizsgálataiban, valamint egy patkányokkal végzett *in vivo* mikronukleusz-vizsgálatban a humán expozíció 1,7-szerese mellett.

Reprodukciós toxicitás

Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek a belzutifánnal. A 3 hónapos ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban patkányoknál visszafordíthatatlan heresorvadást vagy -degenerációt és oligospermiát figyeltek meg olyan expozícióknál, amelyek alacsonyabbak, mint az ajánlott napi 120 mg-os dózissal elért humán expozíció. Kutyáknál nem figyeltek meg herére gyakorolt toxikus hatást a humán expozícióhoz hasonló expozícióig. Nem találtak elváltozásokat nőtény reprodukzív szervekben sem a patkányokkal, sem a kutyákkal végzett 3 hónapos toxicitási vizsgálatokban, de egereknél a HIF-2 α funkcionális szerepet játszik a méhben a beágyazódás és a vemhesség során. A HIF-2 α gátlása a belzutifán-expozíció által befolyásolhatja az embrió beágyazódását, ami nőtényeknek a termékenység károsodásához vezethet.

Egy patkányokkal végzett embriofoetalis fejlődési vizsgálatban a belzutifán organogenezis alatti alkalmazása embriofoetalis halálozást okozott akár 100%-ig, valamint csökkent magzati testtömeget és a magzati csontváz rendellenességeit olyan expozícióknál, amelyek hasonlóak vagy alacsonyabbak, mint az ajánlott napi 120 mg-os dózissal elért humán expozíció.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

hipromellóz-acetát-szukcinát
mikrokristályos cellulóz (E460)
mannit (E421)
kroszkarmellóz nátrium (E468)
vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

polivinil-alkohol (E1203)
titán-dioxid (E171)
makrogol (E1521)
talkum (E553b)
indigó kármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/alumínium buboréksomagolás.

Dobozonként 30 db filmtablettát tartalmaz.

Gyűjtőcsomagolásonként 90 db (három doboz 30 db-os) filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) a WELIREG forgalmazásának megkezdése előtt minden egyes tagállamban egyetértésre kell jutnia az illetékes nemzeti hatósággal az egészségügyi szakembereknek szóló útmutató tartalmát és formáját illetően, beleértve a

kommunikációs csatornát, a terjesztés módjait és a kockázatsökkentő anyag bármely egyéb vonatkozását is. A betegkártya a csomagolás része.

A kockázatsökkentő anyagok célja a megfelelő fogamzásgátlási lehetőségekről szóló tájékoztatás a terhesség megelőzésére a belzutifánnal kezelt nőbetegek esetében.

A MAH-nak biztosítania kell, hogy minden olyan tagállamban, amelyben a WELIREG forgalomba kerül, valamennyi egészségügyi szakembernek, aki várhatóan WELIREG-et fog felírni, rendelkezésére álljon az alábbi oktatócsomag, illetve valamennyi fogamzóképes nő, aki várhatóan WELIREG-et fog szedni, ezt kézhez kapja:

- Útmutató egészségügyi szakembereknek
- Betegkártya

Oktatóanyag egészségügyi szakembereknek:

- Az alkalmazási előírás
- Útmutató egészségügyi szakembereknek

Útmutató egészségügyi szakembereknek:

- A belzutifán embriofoetális károsodást okozhat, beleértve a vetélést is, ha terhes nőnél alkalmazzák.
- A belzutifán alkalmazása ellenjavallt terheseknél a von Hippel-Lindau-betegséggel (VHL-betegség) összefüggő daganatok kezelésére.
- A belzutifán terheseknél nem alkalmazható a vesesejtes carcinoma kezelésére, kivéve, ha a klinikai állapotuk szükségessé teszi a belzutifán-kezelést.
- A terhesség alatti expozíció potenciális kockázatának csökkentése fogamzóképes nők esetében az alábbiakon alapul:
 - Ellenőrizni kell, hogy fennáll-e terhesség a belzutifán-kezelés megkezdése előtt.
 - A fogamzóképes nőknek nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a belzutifán-kezelés alatt és az utolsó dózis bevétele után legalább 1 hétig.
 - Tájékoztatni kell a beteget arról, hogy a belzutifán alkalmazása csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. Ezért valamilyen nem hormonális fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia, vagy férfi partnere használjon óvszert.
 - A fogamzóképes nőket tájékoztatni kell a magzatra gyakorolt esetleges kockázatról és a megfelelő fogamzásgátlási lehetőségekről a belzutifán-kezelés megkezdése előtt.
- A belzutifán-kezelést fel kell függeszteni, ha a beteg gyermeket szeretne vagy terhességet állapítanak meg nála.
- A csomagolás tartalmaz egy betegkártyát. Az egészségügyi szakembereknek valamennyi fogamzóképes nőbeteget tájékoztatniuk kell a betegkártya szerepéről még a kezelés megkezdése előtt.

Betegkártya:

- A belzutifánt terhes nőknek nem szabad alkalmazniuk, mivel a belzutifán terhesség alatti alkalmazása embriofoetális károsodást - beleértve vetélést is - okozhat.
- A terhesség alatti expozíció lehetséges kockázatának csökkentéséről szóló tájékoztatás az alábbiak alapján készült:
 - Ellenőrizni kell, hogy fennáll-e terhesség a belzutifán-kezelés megkezdése előtt.
 - A fogamzóképes nőknek nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a belzutifán-kezelés alatt és az utolsó dózis bevétele után legalább 1 hétig.
 - Mivel a belzutifán alkalmazása csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát, valamilyen nem hormonális fogamzásgátló módszert kell alkalmazni vagy a férfi partnernek óvszert kell használnia.

- Ha a belzutifán-kezelés alatt terhesség igazolódik, haladéktalanul vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával.
- A belzutifánt felíró kezelőorvos elérhetőségei.
- A fogamzóképes nőknek azt az utasítást kell adni, hogy a gondozásukat végző egészségügyi szakemberrel beszéljék meg a belzutifán alkalmazása alatti fogamzásgátlást.
- A betegnek azt az utasítást kell adni, hogy olvassa el a betegtájékoztatóban a további, biztonságossággal kapcsolatos információkat.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat
A monoterápiában alkalmazott belzutifán hatásosságának és biztonságosságának igazolására az olyan, von Hippel-Lindau-betegségben szenvedő felnőtt betegek kezelésében, akiknek társult, lokalizált vesesejtes carcinoma (RCC), központi idegrendszeri (CNS) haemangioblastoma vagy neuroendokrin hasnyálmirigy-tumor (pNET) miatt kezelésre van szükségük; és akik esetében helyi beavatkozás nem végezhető el - a MAH-nak be kell nyújtania a folyamatban levő MK-6482-004 vizsgálat (egy nyílt elrendezésű, II. fázisú, egykarú vizsgálat a belzutifán hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának további értékelésére a von Hippel-Lindau-betegséggel összefüggő vesesejtes carcinoma kezelésében) végső elemzését.	2027 1. negyedév
A monoterápiában alkalmazott belzutifán hatásosságának és biztonságosságának igazolására az olyan, von Hippel-Lindau-betegségben szenvedő felnőtt betegek kezelésében, akiknek társult, lokalizált RCC, CNS haemangioblastoma vagy pNET miatt kezelésre van szükségük; és akik esetében helyi beavatkozás nem végezhető el - a MAH-nak be kell nyújtania hatásossági és biztonsági adatokat a folyamatban levő MK-6482-015 vizsgálat (egy nem kontrollós, II. fázisú vizsgálat a belzutifán hatásosságának és biztonságosságának értékelésére olyan von Hippel-Lindau-betegséggel összefüggő daganatokban szenvedő betegeknél, akiknek legalább 1 mérhető RCC-, pNET- vagy pheochromocytoma/paraganglióma (PPGL)-tumora van) B1 kohorszáának legalább 64 betegéről, legalább 24 hónapos utánkövetéssel.	2027 1. negyedév

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

WELIREG 40 mg filmtabletta
belzutifán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg belzutifánt tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1893/001 30 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

WELIREG 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYÜJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA - BLUE-BOXSZAL****1. A GYÓGYSZER NEVE**

WELIREG 40 mg filmtabletta
belzutifán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg belzutifánt tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 90 db (3 × 30 db) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1893/002 Gyűjtőcsomagolás: 90 db (3 doboz 30 db-os) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

WELIREG 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS BELSŐ DOBOZA - BLUE BOX NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

WELIREG 40 mg filmdoboz
belzutián

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg belzutián tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz
30 db filmdoboz
Gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1893/002 Gyűjtőcsomagolás: 90 db (3 doboz 30 db-os) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

WELIREG 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

WELIREG 40 mg tabletta
belzutifán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGKÁRTYA

Welireg ▼ (belzutifán)

- Ne szedje a WELIREG-et a von Hippel-Lindau-betegség kezelésére, ha Ön terhes.
- Ha Ön terhes és vesesejtes karcinóma (RCC) miatt kezelésre van szüksége, beszéljen kezelőorvosával a WELIREG alkalmazásáról.
- A WELIREG károsíthatja a magzatot és vetélést okozhat. Ha Ön terhes vagy ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.
- Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy fennáll-e terhesség, mielőtt Ön megkezdi a WELIREG szedését.
- A WELIREG szedése alatt nem szabad teherbe esnie.

Fogamzásgátlás

- Ha Ön fogamzóképes nő:
 - előfordulhat, hogy a hormontartalmú fogamzásgátlók – mint például fogamzásgátló tabletták, injekciók vagy tapaszok – nem hatnak megfelelően a WELIREG szedése alatt.
 - a WELIREG szedése alatt és az utolsó adag bevétele után legalább 1 hétig:
 - hatásos nem hormonális fogamzásgátlást kell alkalmaznia vagy
 - férfi partnere használjon óvszert.
- Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, hogy mely fogamzásgátlási lehetőségek lehetnek megfelelőek az Ön számára a WELIREG szedése alatt.
- Ha a kezelés alatt teherbe esik vagy fennáll Önnél a terhesség lehetősége, haladéktalanul vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával.

További információkért olvassa el a WELIREG betegtájékoztatóját.

Fontos kapcsolattartási adatok

A kezelőorvos neve _____

A rendelő telefonszáma _____

Ügyeleti telefonszám _____

Nevem _____

[MSD logó]

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

WELIREG 40 mg filmtabletta belzutifán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- A doboz tartalmaz egy betegkártyát is, amely fogamzóképes nők szol. Olvassa el, mert olyan fontos biztonsági információkat tartalmaz, amelyekkel Önnek tisztában kell lennie a WELIREG-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt is.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a WELIREG és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a WELIREG szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a WELIREG-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a WELIREG-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a WELIREG és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A WELIREG egy daganatos betegség kezelésére használt gyógyszer, hatóanyaga a belzutifán.

A WELIREG-et felnőttek kezelésére alkalmazzák az alábbi betegségek esetében:

- világossejtes komponenssel rendelkező vesesejtes karcinóma (RCC), amely a veserák egy típusa. Előrehaladott (áttétet adó) daganat esetében alkalmazzák, az immunrendszert célzó (PD-1-gátló vagy PD-L1-gátló) és a daganat ereit (vaszkuláris endoteliális növekedési faktor, VEGF) célzó kezelések után.
- von Hippel-Lindau-betegség (VHL-betegség) (egy genetikai rendellenesség, amely daganatok és ciszták kialakulását okozza bizonyos szervekben) esetén olyan betegeknél, akiknél kezelésre van szükség vesesejtes karcinóma (RCC) miatt, az agyban vagy a gerincvelőben kialakult daganat (úgynevezett központi idegrendszeri haemangioblasztóma) miatt, vagy egy bizonyos típusú hasnyálmirigyrák (úgynevezett neuroendokrin hasnyálmirigy-tumor) miatt; és akik esetében műtét vagy más helyi beavatkozás nem végezhető el.

A WELIREG hatóanyaga, a belzutifán, egy hipoxia indukálta faktor 2-alfa (HIF-2 α) nevű fehérjét gátol. Ez a fehérje hozzájárul a sejtszaporodás és az érképződés szabályozásához, amely a tumorok kialakulásában és terjedésében játszhat szerepet.

2. Tudnivalók a WELIREG szedése előtt

Ne szedje a WELIREG-et:

- ha allergiás a belzutifánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha kérdése van, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Ön terhes és a von Hippel-Lindau-betegség kezelésére van szüksége (lásd a „Terhesség” című részt).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A WELIREG szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha Önnek légzési problémái vannak,
- ha alacsony a vörösvértestszáma (vérszegény),
- ha Ön von Hippel-Lindau-betegségben (VHL-betegség) szenved és az agyában vagy a gerincvelőjében daganat alakult ki.

Alacsony vörösvértestszám (vérszegénység)

A WELIREG-kezelés vérszegénységet okozhat (alacsony vörösvértestszám).

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- légszomj,
- fáradtságérzés,
- szédülés,
- sápadt bőr.

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a WELIREG-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt is, hogy fennáll-e Önnél vérszegénység. Ha súlyos vérszegénység alakul ki, kezelőorvosa vörösvértestek termelődését serkentő gyógyszerek (eritropoézis-stimuláló szerek) alkalmazását és/vagy vérátömlesztést írhat elő, és a vérszegénység megszűnéséig felfüggesztheti a WELIREG-kezelést vagy akár véglegesen leállíthatja azt.

Csökkent véroxigénszint (oxigénhiányos állapot)

A WELIREG-kezelés oxigénhiányos állapotot okozhat. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- légszomj,
- szapora szívverés,
- kapkodó légzés,
- a bőr kékes elszíneződése a száj körül,
- beszéd közben meg kell szakítania a mondatait, hogy levegőt vegyen,
- szokatlan fáradtság,
- zavartság.

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a WELIREG-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt is, hogy fennáll-e Önnél oxigénhiányos állapot. Ha súlyos oxigénhiányos állapot alakul ki, kezelőorvosa oxigénterápiát írhat elő vagy felfüggesztheti a WELIREG-kezelést. Ezután a WELIREG-kezelés kisebb adaggal fog folytatódni. Ha visszatér az oxigénhiányos állapot, kezelőorvosa fel fogja függeszteni az Ön WELIREG-kezelését.

Bizonyos esetekben, ha Önnél nagyon súlyos oxigénhiányos állapot alakul ki, kezelőorvosa véglegesen leállíthatja a WELIREG-kezelést.

Vérzés az agyban vagy a gerincvelőben (központi idegrendszeri vérzés)

A von Hippel-Lindau-betegség WELIREG-gel történő kezelése vérzést okozhat az agyában vagy a gerincvelőjében, ha Önnek daganat van az agyában és/vagy a gerincvelőjében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- erős fejfájás,

- látásproblémák,
- erős aluszékonyság,
- súlyos izomgyengeség a test egyik oldalán,
- koordinálatlan izommozgások,
- súlyos nyakfájdalom vagy hátfájdalom,
- a fájdalom, a hőmérséklet vagy a tapintás érzésének elvesztése.

Gyermekek és serdülők

A WELIREG alkalmazása nem ajánlott gyermekek és serdülők számára (18 éves kor alatt). Nem ismert, hogy a WELIREG alkalmazása biztonságos és hatásos-e ezeknél a betegeknél.

Egyéb gyógyszerek és a WELIREG

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a WELIREG befolyásolhatja néhány egyéb gyógyszer hatását, illetve néhány egyéb gyógyszer is befolyásolhatja a WELIREG hatását.

A WELIREG befolyásolhatja a hormontartalmú fogamzásgátlók hatását. A WELIREG szedése alatt és az utolsó adag bevétele után legalább 1 hétig:

- hatásos nem hormonális fogamzásgátlást kell alkalmaznia vagy
- férfi partnere használjon óvszert.

Terhesség

Ne szedje a WELIREG-et a von Hippel-Lindau-betegség kezelésére, ha Ön terhes.

Ha Ön terhes, és vesesejtes karcinóma miatt kezelésre van szüksége, beszéljen kezelőorvosával a WELIREG alkalmazásáról.

A WELIREG károsíthatja a magzatot és vetélést okozhat. Ha Ön terhes vagy ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy fennáll-e terhesség, mielőtt Ön megkezdi a WELIREG szedését. A WELIREG szedése alatt nem szabad teherbe esnie.

Ha Ön fogamzóképes nő:

- előfordulhat, hogy a hormontartalmú fogamzásgátlók – mint például fogamzásgátló tabletták, injekciók vagy tapaszok – nem hatnak megfelelően a WELIREG szedése alatt.
- a WELIREG szedése alatt és az utolsó adag bevétele után legalább 1 hétig:
 - hatásos nem hormonális fogamzásgátlást kell alkalmaznia vagy
 - férfi partnere használjon óvszert.

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, hogy mely fogamzásgátlási lehetőségek lehetnek megfelelőek az Ön számára a WELIREG szedése alatt.

Termékenység

A WELIREG a férfiaknál és a nőknél termékenységi problémákat okozhat, ami kihat az Ön gyermekvállalási képességére. Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha ez Önnek problémát jelent.

Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha Ön szoptat vagy szoptatást tervez.

Nem ismert, hogy a WELIREG kiválasztódik-e az anyatejbe. A gyógyszer szedése szoptatás alatt árthat az Ön gyermekének. Önnek és kezelőorvosának közösen kell eldöntenie, hogy Ön a WELIREG-et szedje-e vagy szoptasson. Nem lehet egyidőben ezt a gyógyszert szedni és szoptatni. Ha el akarja kezdeni a szoptatást, várjon legalább 1 hetet a WELIREG utolsó adagjának bevétele után.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A WELIREG szedése alatt szédülést vagy fáradtságot érezhet. Ha ez előfordul, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg a szédülés vagy a fáradtság el nem múlik.

A WELIREG nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a WELIREG-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell bevenni?

- A készítmény ajánlott adagja 120 mg naponta egyszer. Vegyen be egyszerre három darab 40 mg-os tablettát naponta egyszer, minden nap körülbelül azonos időben.
- Kezelőorvosa csökkentheti az Ön adagját, illetve leállíthatja a kezelést rövid időre vagy akár véglegesen, ha Ön bizonyos mellékhatásokat tapasztal a WELIREG szedése alatt (lásd 4. pont).

Hogyan kell szedni?

A tablettákat egészben nyelje le – ne törje el! Nem ismert, hogy a gyógyszer hatásos-e, ha a tablettákat nem egészben nyeli le.

A WELIREG-et beveheti étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Ha az előírtnál több WELIREG-et vett be

Ha túl sok tablettát vett be, forduljon orvoshoz vagy kérjen kórházi segítséget.

Ha elfelejtette bevenni a WELIREG-et

Ha elfelejtett bevenni egy adag WELIREG-et, a lehető leghamarabb vegye be a kihagyott adagot ugyanazon a napon. Másnap vegye be a WELIREG szokásos adagját.

Ha a WELIREG bevétele után hány, ne vegyen be egy újabb adagot. Másnap vegye be a WELIREG szokásos adagját.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A WELIREG az alábbi mellékhatásokat okozhatja, amelyek súlyosak is lehetnek (lásd 2. pont):

- csökkent vörösvértestszám (vérszegénység) (nagyon gyakori, 10 beteg közül több mint 1-et érinthet),
- csökkent véroxigénszint (oxigénhiányos állapot) (nagyon gyakori, 10 beteg közül több mint 1-et érinthet),
- légzési nehézségek (nehézlégzés) (nagyon gyakori, 10 beteg közül több mint 1-et érinthet).

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- fáradtság érzése,
- sápadt bőr,
- légszomj,
- légzési nehézség,
- mellkasi fájdalom,
- szapora szívverés,
- szédülés.

Vérátömlesztésre lehet szüksége, ha Önnél a vörösvértestszám túlságosan alacsony. Oxigénpótlásra lehet szüksége, ha az Ön véroxigénszintje túlságosan alacsony.

Kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni Önnél a vörösvértestsám és az oxigénszint ellenőrzésére a WELIREG-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt is.

Esetlegesen előforduló egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)

- fáradtság érzése,
- szédülés,
- hányinger,
- vérzés (beleértve a vérzést az agyában és a gerincvelőjében is, ha Ön von Hippel-Lindau-betegséggel összefüggő, központi idegrendszeri hemangioblasztómában szenved).

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- testtömeg-gyarapodás

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a WELIREG-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne használja fel ezt a gyógyszert, ha a csomagolás sérült vagy azt felnyitották.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a WELIREG?

- * A készítmény hatóanyaga a belzutifán. 40 mg belzutifánt tartalmaz filmtablettánként.
- * Egyéb összetevők: kroszkarmellóz nátrium (E468) (lásd a „A WELIREG nátriumot tartalmaz” részt a 2. pontban), hipromellóz-acetát-szukcinát, magnézium-sztearát (E470b), mannit (E421), mikrokristályos cellulóz (E460) és vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551). A filmbevonat indigó kármín alumínium lakkot (E132), makrogolt (E1521), polivinil-alkoholt (E1203), talkumot (E553b) és titán-dioxidot (E171) tartalmaz.

Milyen a WELIREG külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A WELIREG kék színű, ovális filmtabletta, az egyik oldalán „177” jelöléssel, a másik oldala jelöletlen. A WELIREG alumínium/alumínium buboréksomagolásba van csomagolva. Dobozonként 30 db filmtablettát tartalmaz. Gyűjtőcsomagolásként 90 db (három doboz 30 db-os) filmtablettát tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

IV. MELLÉKLET

A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSÁVAL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT KÖVETKEZTETÉSEK

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Feltételes forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a feltételes forgalomba hozatali engedély megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.