

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

WELIREG 40 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af belzutifani. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).
Blá sporöskjulaga tafla, u.þ.b. 13 x 8 mm, ígreipt með merkingunni „177“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Nýrnafrumukrabbamein

WELIREG er ætlað sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið nýrnafrumukrabbamein af tærfrumugerð sem ágerðist eftir tvær eða fleiri meðferðir með PD-(L)1-hemli og að minnsta kosti tvær VEGF-miðaðar meðferðir.

Æxli í tengslum við von Hippel-Lindau (VHL) sjúkdóm

WELIREG er ætlað sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum með von Hippel-Lindau-sjúkdóm sem þurfa meðferð við sjúkdómstengdu staðbundnu nýrnafrumukrabbameini, blóðæðakímfrumuæxli í miðtaugakerfi eða taugainnkirtlaæxli í brisi, þegar staðbundnar aðgerðir henta ekki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur með reynslu í krabbameinslækningum á að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af WELIREG er 120 mg af belzutifani (þrjár 40 mg töflur), gefinn einu sinni á sólarhring, á sama tíma á hverjum degi.

Halda skal meðferð áfram þangað til sjúkdómurinn versnar eða eiturverkanir verða óásættanlegar.

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur af WELIREG gleymist á að taka hann eins fljótt og hægt er sama dag. Taka skal venjulegan skammt aftur daginn eftir. Ekki skal taka inn töflur aukalega til að bæta upp fyrir skammt sem gleymdist.

Við uppköst á einhverjum tímapunkti eftir töku WELIREG á ekki að taka annan skammt. Næsta skammt á að taka daginn eftir.

Skammtabreytingar

Skammtabreytingar fyrir WELIREG vegna aukaverkana eru teknar saman í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlagðar skammtabreytingar

Aukaverkanir	Alvarleiki*	Skammtabreyting
Blóðleysi (sjá kafla 4.4)	3. stig (blóðrauði < 8 g/dl; < 4,9 mmól/l; < 80 g/l; þörf á blóðgjöf)	- Hlé gert á meðferð þar til aukaverkun gengur til baka að ≤ 2. stigi - Meðferð hafin á ný með sama skammti eða minni skammti (minnka um 40 mg); íhuga á að hætta notkun lyfsins eftir því hversu alvarlegt og þrálátt blóðleysið er
	4. stig (lífshættulegar afleiðingar eða brýn þörf á inngripi)	- Hlé gert á meðferð þar til aukaverkun gengur til baka að ≤ 2. stigi - Meðferð hafin á ný með minni skammti (minnka um 40 mg) eða hætta notkun lyfsins alfarið við endurtekið 4. stig
Súrefnisskortur (sjá kafla 4.4)	3. stig án einkenna (minnkuð súrefnismettun í hvíld (t.d. púls-/súrefnismettunarmæling < 88% eða Pa O ₂ ≤ 55 mm Hg))	- Val um að halda meðferð áfram eða gera hlé á meðferð þar til aukaverkun gengur til baka að ≤ 2. stigi - Meðferð hafin á ný með minni skammti (minnka um 40 mg) eða hætta notkun lyfsins eftir því hversu alvarlegur og þrálátur súrefnisskorturinn er
	3. stig með einkennum (minnkuð súrefnismettun í hvíld (t.d. púls-/súrefnismettunarmæling < 88% eða Pa O ₂ ≤ 55 mm Hg))	- Hlé gert á meðferð þar til aukaverkun gengur til baka að ≤ 2. stigi - Meðferð hafin á ný með minni skammti (minnka um 40 mg) eða hætta notkun lyfsins eftir því hversu alvarlegur og þrálátur súrefnisskorturinn er
	4. stig (lífshættulega skert öndunarstarfsemi; brýn þörf á inngripi (t.d. barkaskurði eða barkapræðingu))	Hætta á notkun lyfsins alfarið

Aukaverkanir	Alvarleiki*	Skammtabreyting
Aðrar aukaverkanir (sjá kafla 4.8)	3. stig	- Hlé gert á meðferð þar til aukaverkun gengur til baka að ≤ 2. stigi - Íhuga á að hefja meðferð að nýju með minni skammti (minnka um 40 mg) eftir því hversu alvarleg og þrálát aukaverkunin er - Hætta á notkun lyfsins alfarið við endurtekið 3. stig
	4. stig	Hætta á notkun lyfsins alfarið

*Byggt á hugtakaviðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar fyrir aukaverkanir (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)), útgáfu 5.0

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi að meðtöldum nýrnasjúkdómi á lokastigi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (heildarbilírbín $\leq$ efri viðmiðunarmörk (ULN) og aspartatamínótransferasi (ASAT) $>$ ULN eða heildarbilírbín > 1 til $1,5 \times$ ULN og hvaða gildi ASAT sem er) eða meðalskerta lifrastarfsemi (heildarbilírbín á bilinu $> 1,5 \times$ ULN og $\leq 3 \times$ ULN og hvaða gildi ASAT sem er eða Child-Pugh flokkur B). Belzutifan hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 18 ára (sjá kafla 5.1). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

WELIREG er til inntöku.

Töflurnar á að gleypa heilar með eða án matar. Ekki má skipta töflunum, mylja þær eða tyggja, þar sem ekki er vitað hvort slíkt hafi áhrif á frásog belzutifans.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðganga hjá sjúklingum með æxli í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðleysi

Greint hefur verið frá blóðleysi hjá sjúklingum sem fengu belzutifan í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Rannsaka skal sjúklinga m.t.t. blóðleysis áður en meðferð með belzutifani hefst og reglulega meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum sem fá blóðleysi af 3. stigi á að gera hlé á meðferð með belzutifani og meðhöndla sjúklinginn á hefðbundinn hátt, þ.m.t. með gjöf lyfs sem örvar rauðkornamyndun (ESA-lyfi) þar til aukaverkun gengur til baka að ≤ 2 . stigi (sjá frekari upplýsingar í lyfjaupplýsingum lyfja sem örva rauðkornamyndun). Við endurtekið 3. stigs blóðleysi á að hætta meðferð með belzutifani. Hjá sjúklingum sem fá blóðleysi af 4. stigi á að gera hlé á meðferð með belzutifani og hætta meðferð alfarið við endurtekið 4. stigs blóðleysi (sjá kafla 4.2).

Súrefnisskortur

Greint hefur verið frá súrefnisskort hjá sjúklingum sem fengu belzutifan í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Mæla á súrefnismettun hjá sjúklingum með púls-/súrefnismettunarmæli áður en meðferð með belzutifani hefst og reglulega meðan á meðferð stendur. Við 3. stigs súrefnisskort án einkenna á að íhuga súrefnisgjöf og halda meðferð áfram eða gera hlé á meðferð. Ef hlé er gert á meðferð á að hefja meðferð með belzutifani á ný með minni skammti. Hjá sjúklingum með 3. stigs súrefnisskort með einkennum á að gera hlé á meðferð með belzutifani, veita meðferð við súrefnisskort og hefja meðferð á ný með minni skammti. Ef súrefnisskortur með einkennum kemur endurtekið fram á að hætta meðferð. Við 4. stigs súrefnisskort á að hætta meðferð alfarið (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á fósturvísi og fóstur: Konur sem geta orðið þungaðar

Belzutifan getur valdið skaða á fósturvísi og fóstri hjá mönnum, þ.m.t. fósturmissi (sjá kafla 4.6 og 5.3).

Hjá konum sem geta orðið þungaðar verður að ganga úr skugga um hvort um þungun sé að ræða áður en meðferð með belzutifani hefst.

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með belzutifani stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir að síðasti skammturinn er tekinn vegna hugsanlegrar hættu fyrir fósttrið (sjá kafla 4.5 og 4.6).

Blæðing í miðtaugakerfi hjá sjúklingum með blóðæðakímfrumuæxli í miðtaugakerfi í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm

Blæðing í miðtaugakerfi, þ.m.t. banvæn, hefur komið fram hjá sjúklingum með blóðæðakímfrumuæxli í miðtaugakerfi í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm. Læknar eiga að vera vakandi fyrir teiknum og einkennum blæðinga í miðtaugakerfi hjá sjúklingum sem fá meðferð með belzutifani og eru með blóðæðakímfrumuæxli í miðtaugakerfi í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm.

Upplýsingar um hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro og lyfjaerfðafræðilegar rannsóknir benda til þess að belzutifan umbroti fyrir tilstilli UGT2B17 og CYP2C19 og að belzutifan örvi virkni CYP3A4 háð þéttu.

Áhrif belzutifans á önnur lyf

Samhliðagjöf belzutifans og CYP3A4-hvarfefna, þ.m.t. hormónagetnaðarvarna, dregur úr þéttni CYP3A4-hvarfefna, sem getur dregið úr verkun þessara hvarfefna. Umfang þessarar lækkunar getur verið greinilegra hjá sjúklingum með lítil umbrot bæði UGT2B17 og CYP2C19 (sjá kafla 5.2). Forðast á samhliðagjöf belzutifans og næmra CYP3A4-hvarfefna, þegar aðeins lítil lækkun á þéttni getur leitt til meðferðarbrests þessara hvarfefna. Ef ekki verður komist hjá samhliðagjöf á að auka skammt næma CYP3A4-hvarfefnisins í samræmi við það sem kemur fram í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir hvarfefnið.

Samhliðagjöf belzutifans og hormónagetnaðarvarna getur leitt til þess að getnaðarvörn bregst (sjá kafla 4.4 og 4.6) eða til aukningar á milliblæðingum. Ráðleggja á sjúklingum sem nota hormónagetnaðarvarnir að nota aðra getnaðarvörn sem inniheldur ekki hormón eða karlkyns maki þurfi að noti smokk meðan á meðferð með belzutifani stendur.

Í klínískri rannsókn leiddi endurtekin gjöf belzutifans 120 mg einu sinni á sólarhring til 40% lækkunar á flatarmáli undir ferli (AUC) mídazólams, sem er í samræmi við veikan CYP3A4-virki. Gjöf belzutifan getur valdið miðlungsmikilli örvun á CYP3A4 hjá sjúklingum sem hafa hærri útsetningu fyrir belzutifani í plasma (sjá kafla 5.2).

Byggt á *in vitro* upplýsingum er búist við að belzutifan sé hemill á MATE2-K við útsetningu sem skiptir máli klínískt og ekki er hægt að útiloka hömlun á MATE1.

Belzutifan er CYP2B6- og CYP2C8-virkir *in vitro*. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir *in vivo*. Samhliðagjöf með belzutifani getur dregið úr plasmabéttni næmra CYP2B6- og/eða CYP2C8-hvarfefna sem skiptir máli klínískt.

Áhrif annarra lyfja á belzutifan

Samhliðagjöf belzutifans og UGT2B17- eða CYP2C19-hemla eykur útsetningu fyrir belzutifani í plasma sem getur aukið tíðni og alvarleika aukaverkana belzutifans. Hafa á eftirlit með sjúklingum með tilliti til blóðleysis og súrefnisskorts og skammtur belzutifans minnkaður eins og ráðlagt er.

Áhrif öflugra CYP2C19-virkja á útsetningu fyrir belzutifani hafa ekki enn verið rannsökuð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar / getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Hjá konum sem geta orðið þungaðar verður að ganga úr skugga um hvort um þungun sé að ræða áður en meðferð með belzutifani hefst.

Belzutifan getur valdið skaða á fósturvísi og fósttri, þ.m.t. fósturmissi, þegar það er gefið þungaðri konu (sjá kafla 4.4 og 5.3). Upplýsa á konur sem geta orðið þungaðar um hugsanlega áhættu fyrir fóstur.

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með belzutifani stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir síðasta skammt. Notkun belzutifans getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna. Ráðleggja á sjúklingum sem nota hormónagetnaðarvarnir að nota aðra getnaðarvörn sem inniheldur ekki hormón eða karlkyns maki þurfi að nota smokk meðan á meðferð með belzutifani stendur (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun belzutifans hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturveðir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Nýrnafrumukrabbamein

Ekki má nota belzutifan á meðgöngu nema meðferð með belzutifani sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Æxli í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm

Ekki má nota belzutifan á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Ef þungun verður meðan á meðferð með belzutifani stendur skal stöðva meðferðina.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort belzutifan eða umbrotsefni þess finnist í brjóstamjólk, áhrif þess á börn sem eru á brjósti eða á mjólkurmyndun. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum hjá börnum sem eru á brjósti á að ráða konum frá því að vera með barn á brjósti meðan á meðferð með belzutifani stendur og í a.m.k. 1 viku eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknum getur belzutifan dregið úr frjósemi hjá körlum og konum (sjá kafla 5.3). Upplýsa á sjúklinga um þessa hugsanlegu áhættu. Ekki er þekkt hvort áhrif á frjósemi gangi til baka.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Belzutifan hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl og þreyta geta komið fyrir eftir gjöf belzutifans (sjá kafla 4.8).

Ráðleggja á sjúklingum að aka hvorki né nota vélar þar til þeir eru nokkuð vissir um að meðferð með belzutifani hafi ekki neikvæð áhrif.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggi belzutifans hefur verið metið í klínískum rannsóknum hjá 576 sjúklingum með langt gengin æxli og staðbundin æxli í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm sem fengu meðferð með 120 mg af belzutifani einu sinni á sólarhring. Miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir belzutifani var 9,2 mánuðir (á bilinu: 0,1 til 55,4 mánuðir).

Algengustu aukaverkanirnar meðan á meðferð með belzutifani stóð voru blóðleysi (84,2%), þreyta (42,7%), ógleði (24,1%), mæði (21,4%), sundl (17,9%) og súrefnisskortur (16,3%).

Algengustu aukaverkanirnar af 3. og 4. stigi voru blóðleysi (28,8%) og súrefnisskortur (12,2%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru súrefnisskortur (7,1%), blóðleysi (4,7%) og mæði (1,2%).

Algengustu aukaverkanirnar sem urðu til þess að hlé voru gerð á skömmtum belzutifans voru blóðleysi (7,1%), súrefnisskortur (5,4%), þreyta (2,6%), ógleði (2,4%), mæði (1,7%) og sundl (1,6%). Algengustu aukaverkanirnar sem urðu til þess að skammtar belzutifans voru minnkaðir voru súrefnisskortur (6,3%), blóðleysi (3,8%) og þreyta (1,7%). Algengustu aukaverkanirnar sem urðu til þess að meðferð með belzutifani var hætt var súrefnisskortur (1,4%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá í sameinuðu gagnasafni hjá sjúklingum sem fengu meðferð með belzutifani (n=576) eða sem greint var frá við notkun eftir markaðssetningu eru taldar upp í töflu 2. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem hér segir: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 2: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með belzutifani*

Líffærakerfi	Öll stig	3. – 4. stig
Blóð og eitlar		
Blóðleysi [†]	Mjög algengar	Mjög algengar
Taugakerfi		
Sundl	Mjög algengar	-
Æðar		
Blæðing ^{‡#}	Mjög algengar	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Mæði	Mjög algengar	Algengar
Súrefnisskortur	Mjög algengar	Mjög algengar
Meltingarfæri		
Ógleði	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Þreyta	Mjög algengar	Algengar
Rannsóknaniðurstöður		
Þyngdarakning	Algengar	Algengar

* Tíðni aukaverkana sem koma fram í töflu 2 getur að hluta til verið vegna undirliggjandi sjúkdóms.

[†]Blóðleysi felur í sér blóðleysi og minnkaðan blóðrauða

[‡]Felur í sér mismunandi blæðingatilvik á mismunandi stöðum sem ekki eru tilgreind hvert fyrir sig.

Þær tegundir blæðinga sem komu fram hjá 5 eða fleiri sjúklingum sem fengu meðferð með belzutifani voru: blóðmiga, blóðhósti, mar og blóðnasir (öll stig); og blóðmiga (3. - 4. stig).

[#]Felur í sér blæðingu í miðtaugakerfi (banvænt tilfelli kom fram) (sjá kafla 4.4)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðleysi (sjá kafla 4.4)

Blóðleysi kom fyrir hjá 83% sjúklinga með langt gengið nýrnafrumkrabbamein sem fengu belzutifan, 32% fengu 3. stigs blóðleysi og 0,5% fengu 4. stigs blóðleysi. Miðgildi tímalengdar þar til blóðleysi kom fram var 29 dagar (á bilinu: 1 dagur til 27 mánuðir). Af sjúklingunum með blóðleysi fengu 22% eingöngu blóðgjöf, 20% sjúklinga fengu eingöngu lyf sem örva rauðkornamyndun og 14% fengu bæði blóðgjöf og lyf sem örva rauðkornamyndun. Miðgildi fjölda skammta af lyfi sem örvar rauðkornamyndun sem gefið var sjúklingum var 6,5 (á bilinu: 1-87). Sjúklingar fengu lyf sem örva rauðkornamyndun miðað við blóðrauðagildi og samkvæmt ákvörðun læknis (sjá kafla 5.1).

Blóðleysi kom fyrir hjá 90,2% sjúklinga með æxli í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm sem fengu belzutifan og 11,5% sjúklinga voru með 3. stigs blóðleysi. Miðgildi tímalengdar þar til tilvik blóðleysis af hvaða stigi sem er kom fram var 30 dagar (á bilinu: 1 dagur til 8 mánuðir). Af sjúklingunum með blóðleysi fengu 1,8% eingöngu blóðgjöf, 16,4% sjúklinga fengu eingöngu lyf sem örva rauðkornamyndun og 9,1% fengu bæði blóðgjöf og lyf sem örva rauðkornamyndun. Miðgildi fjölda skammta af lyfi sem örvar rauðkornamyndun sem gefið var sjúklingum var 5 (á bilinu: 1- 35). Sjúklingar fengu lyf sem örvar rauðkornamyndun miðað við blóðrauðagildi og samkvæmt ákvörðun læknis (sjá kafla 5.1).

Tíðni 3. stigs blóðleysis jókst við aukna útsetningu fyrir belzutifani hjá sjúklingum með blóðrauðagildi í upphafi < 12 g/dl (sjá kafla 4.4).

Súrefnisskortur (sjá kafla 4.4)

Súrefnisskortur kom fyrir hjá 15% sjúklinga með langt gengið nýrnafrumkrabbamein sem fengu belzutifan og 10% sjúklinga fengu 3. stigs súrefnisskort og 0,3% fengu 4. stigs súrefnisskort. Af þeim sjúklingum sem fengu súrefnisskort, fengu 70% súrefnismeðferð. Miðgildi tímalengdar þar til súrefnisskortur kom fram var 31 dagur (á bilinu: 1 dagur til 21 mánuður).

Tilkynnt var um súrefnisskort (3. stigs) hjá 1,6% sjúklinga með æxli í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm sem fengu belzutifan. Miðgildi tímalengdar þar til súrefnisskortur kom fram var 56 dagar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin sértæk meðferð er til við ofskömmtnun belzutifans. Ef grunur er um ofskömmtnun á að gera hlé á meðferð með belzutifani og veita stuðningsmeðferð, ef nauðsyn krefur. Stærsti skammtur af belzutifani sem rannsakaður hefur verið klínískt var 240 mg heildardagsskammtur (120 mg tvisvar á sólarhring eða 240 mg einu sinni á sólarhring). Súrefnisskortur af 3. stigi kom fram við 120 mg tvisvar sinnum á sólarhring og blóðflagnafæð af 4. stigi kom fram við 240 mg einu sinni á sólarhring.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf. ATC-flokkur: L01XX74

Verkunarháttur

Belzutifan er hemill á umritunarpáttinn HIF-2 α (hypoxia-inducible factor 2 alpha). Þegar gildi súrefnis eru eðlileg, verður HIF-2 α fyrir niðurbroti af völdum VHL-próteins. Skerðing á verkun VHL-próteins leiðir til uppsöfnunar HIF-2 α . Þar af leiðandi verður yfirfærsla á HIF-2 α inn í kjarna þar sem það stjórnar síðan tjáningu gena sem tengjast frumufjölgun, æðamyndun og æxlisvexti. Belzutifan binst við HIF-2 α , og við súrefnisskort eða skerðingu á verkun VHL-próteins, blokkar belzutifan víxlverkun HIF-2 α -HIF-1 β sem leiðir til minnkunar á umritun og tjáningu HIF-2 α markgena.

Lyfhrif

Fylgst var með plasmabéttni rauðkornavaka í blóðrás hjá sjúklingum til að meta lyfhrif HIF-2 α hömlunar. Lækkun á þéttni rauðkornavaka reyndist vera skammtaháð/útsetningarháð og varð stöðnun á lækkun þéttni við útsetningu náð við skammta sem voru stærri en 120 mg einu sinni á sólarhring. Hámarkslækkun rauðkornavaka kom fram eftir 2 vikur af samfelldri lyfjagjöf með belzutifani (miðgildi prósentulækkunar miðað við upphafsgildi nam u.þ.b. 60%). Miðgildi þéttni rauðkornavaka náðu smátt og smátt aftur upphafsgildum eftir 12 vikna meðferð.

Við ráðlagðan skammt (120 mg einu sinni á sólarhring) belzutifans komu engin áhrif fram á QTc-bil sem skipta máli klínískt.

Verkun

Klínísk rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein

Verkun belzutifans var metin í LITESPARK-005, opinni, slembaðri, 3. stigs klínískri rannsókn með virkum samanburði þar sem belzutifan var borið saman við everolimus hjá 746 sjúklingum með óskurdækt nýrnafrumukrabbamein af tærfrumugerð sem vaxið hefur út fyrir mörk líffæris eða með meinvörpum sem ágerðist eftir meðferð með PD-/L1 varðstöðvarhemlum og meðferð með lyfjum sem beinast að VEGF-viðtökum, hvora á eftir annarri eða í samsettri meðferð. Sjúklingar máttu hafa farið í allt að 3 meðferðir og urðu að vera með mælanlegan sjúkdóm samkvæmt RECIST v1.1. Sjúklingar með súrefnisshort, virk meinvörp í miðtaugakerfi og klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm voru útilokaðir frá rannsókninni. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort 120 mg af belzutifani eða 10 mg evrolimus til inntöku einu sinni á sólarhring. Slembiröðun var lagskipt eftir áhættuflokkum IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) (hagstætt samanborið við miðlungshagstætt samanborið við óhagstætt) og fjölda fyrri meðferða með lyfjum sem beinast að VEGF-viðtökum (1 samanborið við 2-3).

Sjúklingar voru metnir með geislagreiningu í viku 9 frá dagsetningu slembiröðunar og síðan á 8 vikna fresti út viku 49 og á 12 vikna fresti eftir það.

Hjá sjúklingunum 746 í LITESPARK-005 fengu 369 sjúklingar tvær eða fleiri meðferðir með PD-(L)1 hemli og að minnsta kosti tvær VEGF-miðaðar meðferðir. Eiginleikar í upphafi hjá þessum sjúklingum voru: miðgildi aldurs var 63 ár (á bilinu: 33 til 82 ára), 40% voru 65 ára eða eldri; 11% voru 75 ára eða eldri; 79% voru karlar; 78% voru hvítir; 12% asískir; 1% svartir eða afrísk-amerískir; 42% voru með ECOG-færniskor 0 og 56% með ECOG-færniskor 1. Fyrri meðferðir: 17% sjúklinga höfðu fengið 2, 81% höfðu fengið 3 og 2% höfðu fengið 4 fyrri meðferðir. Skipting sjúklinga eftir áhættuflokkum IMDC var að 22% var með hagstætt áhættumat, 66,6% var með miðlungshagstætt áhættumat og 12% var með óhagstætt áhættumat.

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar metin með blinduðu, óháðu, miðlægu mati (blinded independent central review, BICR) samkvæmt RECIST v1.1 og heildarlifun. Aukaútkomumælingar verkunar voru hlutlæg svörunartíðni og lengd svörunar metin með BICR samkvæmt RECIST v1.1.

Hjá heildarþýði sýndi rannsóknin fram á tölfræðilega marktækan ávinning hvað varðar lifun án sjúkdómsversnunar (Hættuhlutfall [HR]: 0,75 [95% CI 0,63; 0,90], p-gildi 0,00077) og hlutlæga svörunartíðni (21,9% samanborið við 3,5%; p-gildi < 0,00001) hjá sjúklingum sem fengu belzutifan samkvæmt slembivali samanborið við everolimus í fyrirframskilgreindri milligreiningu (miðgildi eftirfylgni var 13,5 mánuðir [á bilinu: 0,2 til 31,8 mánuðir]).

Í töflu 3 er samantekt á lykilniðurstöðum verkunar hjá undirhópi sjúklinga sem fékk tvær eða fleiri meðferðir með PD-(L)1 hemli og að minnsta kosti tvær VEGF-miðaðar meðferðir í LITESPARK-005. Kaplan-Meier gröf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun eru sýnd á mynd 1 og 2.

Tafla 3: Niðurstöður verkunar í LITESPARK-005 hjá sjúklingum sem fengu tvær eða fleiri meðferðir með PD-(L)1 hemli og að minnsta kosti tvær VEGF-miðaðar meðferðir

Endapunktur	Belzutifan n=187	Everolimus n=182
Lifun án sjúkdómsversnunar*		
Fjöldi tilvika, n (%)	127 (67,9%)	130 (71,4%)
Miðgildi† lifunar án sjúkdómsversnunar í mánuðum (95% CI)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
Hættuhlutfall‡ (95% CI)	0,73 (0,57; 0,94)	
Heildarlifun¶		
Fjöldi tilvika, n (%)	128 (68,1%)	125 (68,7%)
Miðgildi† heildarlifunar í mánuðum (95% CI)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
Hættuhlutfall‡ (95% CI)	0,94 (0,74; 1,21)	
Hlutlæg svörunartíðni* % (n)	24,1% (18,1; 30,8)	3,3% (1,2; 7,0)
Algjör svörun, n (%)	5 (2,7%)	0 (0%)
Hlutasvörun, n (%)	40 (21,4%)	6 (3,3%)
Lengd svörunar*		
Mánuðir, miðgildi (bil)	NR (1,9+; - 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

*Byggt á fyrstu fyrirframskilgreindu milligreiningunni (miðgildi eftirfylgni var 13,2 mánuðir), metin samkvæmt BICR

[†] Samkvæmt matsaðferð (Kaplan-Meier) fyrir skert gögn (censored data)

[‡] Byggt á Cox aðhvarfslíkani

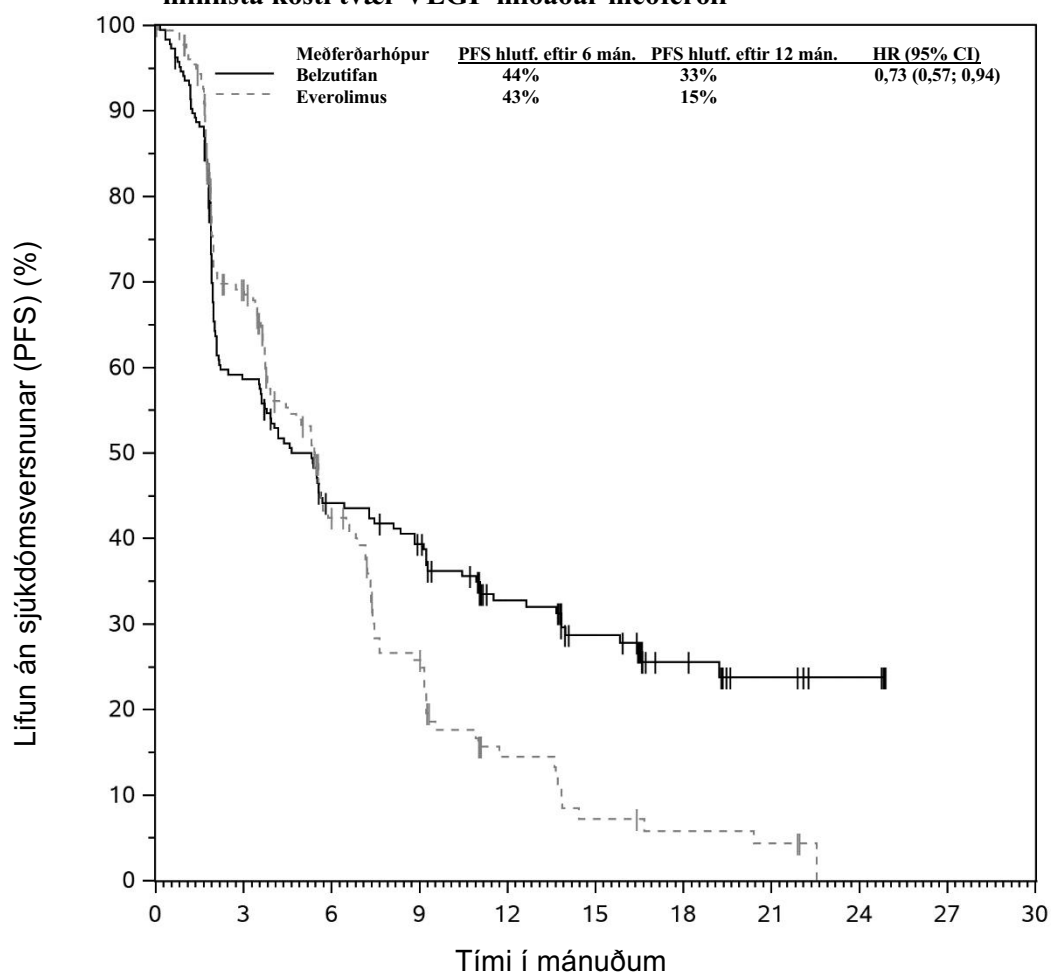
[¶] Byggt á lokagreiningu (miðgildi eftirfylgni 18,9 mánuðir)

+ Gefur til kynna yfirstandandi svörun

NR = Ekki náð

Miðgildi tímalengdar svörunar var 3,7 mánuðir (á bilinu: 1,7- 16,6) hjá hópnum sem fékk belzutifan og 3,0 mánuðir (á bilinu: 1,8- 5,4) hjá hópnum sem fékk everolimus (miðgildi eftirfylgni var 13,5 mánuðir) hjá undirhópi sjúklinga sem fengu tvær eða fleiri meðferðir með PD-L(1) hemli og að minnsta kosti tvær VEGF-miðaðar meðferðir í LITESPARK-005.

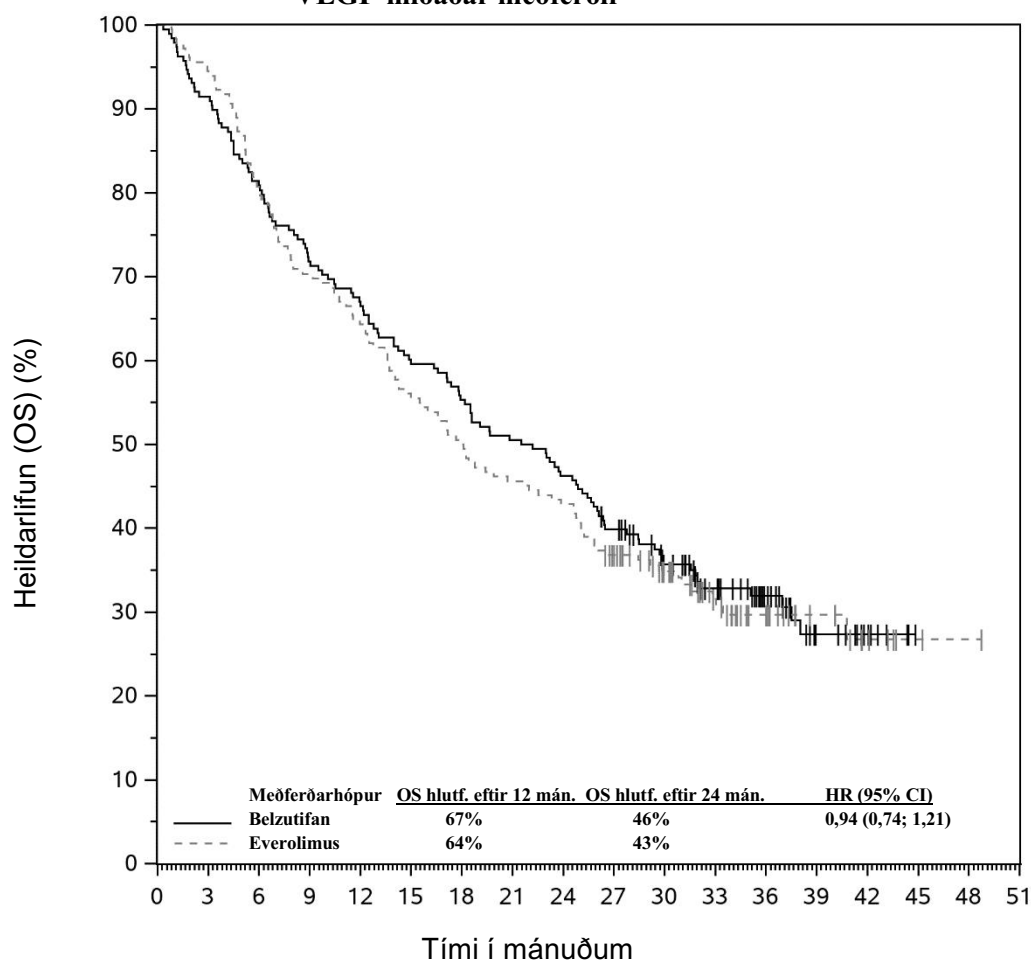
Mynd 1: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í LITESPARK- 005 hjá sjúklingum sem fengu tvær eða fleiri meðferðir með PD-(L)1 hemli og að minnsta kosti tvær VEGF-miðaðar meðferðir*



Fjöldi í áhættu	187	104	74	64	43	30	15	8	5	0	0
Belzutifan											
Everolimus	182	107	54	30	12	6	4	3	0	0	0

* Miðgildi eftirfylgni var 13,2 mánuðir

Mynd 2: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í LITESPARK-005 hjá sjúklingum sem fengu tvær eða fleiri meðferðir með PD-(L)1 hemli og að minnsta kosti tvær VEGF-miðaðar meðferðir*



Fjöldi í áhættu																
Belzutifan	188	172	152	135	125	112	104	95	87	73	57	43	28	13	7	0
Everolimus	182	172	146	128	117	101	92	83	78	64	49	34	22	12	6	2

* Miðgildi eftirfylgni var 18,9 mánuðir

Klínísk rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með æxli í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm
 Verkun belzutifans var rannsökuð í LITESPARK-004, opinni 2. stigs klínískri rannsókn hjá 61 sjúklingi með von Hippel-Lindau sjúkdóm með a.m.k. eitt mælanlegt æxli (samkvæmt skilgreiningu RECIST v1.1) sem er staðbundið í nýrum og sem þarfnast ekki skurðaðgerðar tafarlaust. Sjúklingar gátu líka verið með önnur æxli í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm eins og blóðæðakímfrumuæxli í miðtaugakerfi og taugainnkirtlaæxli í brisi. Sjúklingar fengu 120 mg skammt af belzutifani einu sinni á sólarhring. Sjúklingar voru metnir með geislagreiningu u.þ.b. 12 vikum eftir að meðferð hófst og á 12 vikna fresti eftir það. Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur tók að versna eða þar til eithverkanir voru óásættanlegar. Sjúklingar þurftu að vera með ECOG-færniskor 0 eða 1. Útilokaðir frá rannsókninni voru sjúklingar sem sýndu einhver merki um meinvörp, annaðhvort nýrnafrumukrabbamein eða önnur æxli í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm sem þörfuðust bráðrar skurðaðgerðar til að meðhöndla æxlið, sem höfðu gengist undir meiriháttar skurðaðgerð innan 4 vikna fyrir skráningu í rannsóknina, sem höfðu fengið meiriháttar hjarta- og æðatilvik innan 6 mánaða áður en rannsóknarlýf var gefið eða sem höfðu fengið fyrri altækar meðferðir við nýrnafrumukrabbameini í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm.

Hjá 61 sjúklingi sem skráður var í LITESPARK-004, voru eiginleikar þýðisins: miðgildi aldurs var 41 ár, 3,3% voru 65 ára eða eldri; 52,5% karlar; 90,2% hvítir; og 82,0% voru með ECOG-færniskor 0 og 16,4% með ECOG færniskor 1. Sjötíu og sjö prósent sjúklinga hafði áður gengist undir skurðaðgerð við nýrnafrumukrabbameini. Önnur æxli í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm hjá

sjúklingum voru meinvörp í brisi (100,0%) þar af voru 36,1% taugainnkirtlaæxli í brisi, blóðæðakímfrumuæxli í miðtaugakerfi (82,0%) og æðaæxli í sjónhimnu(19,7%).

Aðalendapunktur verkunar fyrir meðferð við nýrnafrumukrabbameini í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm var hlutlæg svörunartíðni sem mæld var með geislagreiningu byggt á RECIST v1.1 samkvæmt IRC-mati. Viðbótarendapunktur verkunar voru tímalengd svörunar og tími fram að svörun. Hlutlæg svörunartíðni og tímalengd svörunar fyrir önnur æxli sem tengjast von Hippel-Lindau sjúkdómi voru metnir sem aukaendapunktur verkunar.

Í töflu 4 er samantekt á niðurstöðum verkunar fyrir nýrnafrumukrabbameinsæxli í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm í LITESPARK-004, byggt á fyrirframskilgreindri milligreiningu þar sem miðgildi eftirfylgni var 49,7 mánuðir.

Tafla 4 Niðurstöður verkunar fyrir nýrnafrumukrabbameinsæxli í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm í LITESPARK-004

Endapunktur	Belzutifan (n=61)
Hlutlæg svörunartíðni* % (95% CI)	67,2% (54,0; 78,7)
Algjör svörun	11,5%
Hlutasvörun	55,7%
Lengd svörunar†	
Mánuðir, miðgildi (bil)	NR (8,6+ - 44,4+)
% með lengd svörunar ≥12 mánuðir	100,0%
Tími fram að svörun	
Mánuðir, miðgildi (bil)	11,1 (2,7; 41,2)

Upplýsingar um verkun þar sem miðgildi eftirfylgni var 49,7 mánuðir (Lokadagsetning gagnasöfnunar 3. apríl 2023)

* Svörun: Besta hlutlæga svörun sem staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

† Byggt á Kaplan-Meier mati

+ Gefur til kynna yfirstandandi svörun

NR = Ekki náð

Endapunktur verkunar fyrir meðferð við öðrum æxlum sem tengjast von Hippel-Lindau sjúkdómi voru hlutlæg svörunartíðni og tímalengd svörunar samkvæmt IRC-mati byggt á RECIST v1.1. Niðurstöðurnar eru sýndar í töflu 5.

Tafla 5 Niðurstöður verkunar fyrir belzutifan fyrir önnur æxli sem tengjast von Hippel-Lindau sjúkdómi

	Belzutifan (n=61)	
Endapunktur	Sjúklingar með metanleg blóðæðakímfrumuæxli í miðtaugakerfi (n=50)	Sjúklingar með metanleg taugainnkirtlaæxli í brisi (n=22)
Hlutlæg svörunartíðni* % (95% CI)	48% (33,7; 62,6)	90,9% (70,8; 98,9)
Algjör svörun	8,0%	50,0%
Hlutasvörun	40,0%	40,9%
Lengd svörunar†		
Mánuðir, miðgildi (bil)	NR (0,0+; 47,5+)	NR (11,0+; 48,3+)
% með lengd svörunar ≥12 mánuðir	95,5%	100,0%

Upplýsingar um verkun þar sem miðgildi eftirfylgni var 49,7 mánuðir (Lokadagsetning gagnasöfnunar 3. apríl 2023)

* Svörun: Besta hlutlæga svörun sem staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

† Byggt á Kaplan-Meier mati

+ Gefur til kynna ongoing response yfirstandandi svörun

NR = Ekki náð

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á WELIREG hjá öllum undirhópum barna við nýrnaæxlum og von Hippel-Lindau sjúkdómi (sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um notkun hjá börnum).

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf belzutifans eru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá einstaklingum með æxli þ.m.t. langt gengið nýrnafrumukrabbamein. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er margfeldis meðaltal við jafnvægi (frávikshlutfall%) með hermun fyrir C_{max} 1,5 mÍkróg/ml (46%) og $AUC_{0-24klst}$ 20,8 mÍkróg•klst./ml (64%) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 120 mg af belzutifani. Jafnvægi er náð eftir u.þ.b. 3 daga.

Frásög

Eftir stakan skammt til inntöku af 120 mg af belzutifani kemur hámarksþéttni belzutifans í plasma (miðgildi T_{max}) fram 1 til 2 klst. eftir skammt.

Áhrif fæðu

Fitu- og hitaeningarík máltíð seinkaði hámarksþéttni belzutifans um u.þ.b. 2 klst en hafði engin áhrif á útsetningu (AUC). Lítilleg lækkun var á C_{max} um 24% í kjölfar neyslu á fitu- og hitaeningaríkri máltíð en það hafði ekki klíniska þýðingu. Því má taka belzutifan með eða án fæðu.

Dreifing

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er meðaltal (frávikshlutfall%) dreifingarrúmmáls 120 l (28,2%). Próteinbinding belzutifans í plasma er 45%. Hlutfallið milli þéttni belzutifans í blóði og plasma er 0,88.

Umbrot

Belzutifan umbrotnar aðallega fyrir tilstilli UGT2B17 og CYP2C19 og að minna marki fyrir tilstilli CYP3A4. Bæði UGT2B17 og CYP2C19 sýna erfðafræðilega fjölbreytni (sjá „Sérstakir sjúklingahópar“ - *Sjúklingar með lítil umbrot bæði UGT2B17 og CYP2C19*).

In vitro prófanir á milliverkunum lyfja

Belzutifan er hvarfefni UGT2B17, CYP2C19 og CYP3A4. Virkur flutningur er ekki mikilvægur ákvarðandi þáttur varðandi dreifingu og brotthvarf belzutifans. Belzutifan er ekki hemill á CYP-ensím, UGT-ensím eða -ferjur að undanskildu MATE2-K og hugsanlega MATE1. Belzutifan örvar ekki virkni CYP1A2, hins vegar örvar belzutifan virkni CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4 háð þéttni (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er meðalúthreinsun (frávikshlutfall%) 5,89 l/klst. (60,6%) og meðalhelmingunartími brotthvarfs er u.þ.b. 14 klst.

Eftir gjöf geislamerks belzutifans til inntöku hjá heilbrigðum einstaklingum var u.þ.b. 49,6% skammtsins skilinn út með þvagi og 51,7% skilinn út með hægðum (aðallega sem óvirk umbrotsefni). U.þ.b. 6% af skammtinum endurheimtist í upprunalegu formi í þvagi.

Línulegt samband

C_{max} og AUC í plasma jókst hlutfallslega á skammtabilinu 40 mg til 120 mg.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum belzutifans hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með krabbamein kom enginn klínískt marktækur munur fram á meðalútsetningu belzutifans milli einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi og einstaklinga með vægt skerta og meðalskerta nýrnastarfsemi (metin samkvæmt áætluðum gaukulsíunarhraða (eGFR)). Í sérstakri rannsókn á lyfjahvörfum, minnkaði útsetning belzutifans (AUC_{0-INF}) um 6% fyrir blóðskilun og jókst um 14% eftir blóðskilun hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum belzutifans hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með krabbamein kom enginn klínískt marktækur munur fram á meðalútsetningu belzutifans milli einstaklinga með eðlilega lifrastarfsemi (heildarbílírúbín og aspartatamínótransferasi (ASAT) $\leq$ efri viðmiðunarmörk (ULN)) og einstaklinga með vægt skerta lifrastarfsemi (heildarbílírúbín $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN eða heildarbílírúbín $>$ 1 til 1,5 x ULN og hvaða gildi ASAT sem er). Í sérstakri rannsókn á lyfjahvörfum, jókst útsetning belzutifans (AUC_{0-INF}) um 52% hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B). Ekki hefur verið gerð rannsókn á sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með lítil umbrot bæði UGT2B17 og CYP2C19

Útsetning fyrir belzutifani er meiri hjá sjúklingum með lítil umbrot bæði UGT2B17 og CYP2C19, sem getur aukið tíðni og alvarleika aukaverkana belzutifans og fylgjast á náið með þeim (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Belzutifan umbrotnar aðallega fyrir tilstilli UGT2B17 og CYP2C19. Virkni þessara ensíma er breytileg á milli einstaklinga með mismunandi erfðafræðileg afbrigði og getur það haft áhrif á þéttni belzutifans. Sjúklingar með lítil umbrot eru einstaklingar sem taldir eru hafa litla eða enga ensímvirgni. Hjá sjúklingum með lítil umbrot bæði UGT2B17 og CYP2C19 er CYP3A4 hugsanlega helsta brotthvarfsleiðin.

U.þ.b. 15% af hvítum kynstofni, 11% af rómansk-amerískum kynstofni, 6% af afrísk-amerískum kynstofni, 38% af suður-asískum kynstofni og 69% af austur-asískum kynstofni eru með lítil umbrot UGT2B17. U.þ.b. 2% af hvítum kynstofni, 1% af rómansk-amerískum kynstofni, 5% af afrísk-amerískum kynstofni, 8% af suður-asískum kynstofni og 13% af austur-asískum kynstofni eru með lítil umbrot CYP2C19. U.þ.b. 0,4% af hvítum kynstofni, 0,1% af rómansk-amerískum kynstofni, 0,3% af afrísk-amerískum kynstofni, 3% af suður-asískum kynstofni og 9% af austur-asískum kynstofni eru með lítil umbrot bæði UGT2B17 og CYP2C19. Áætluð tíðni hjá japönsku þýði fyrir einstaklinga með lítil umbrot UGT2B17, CYP2C19 og bæði UGT2B17 og CYP2C19 er u.þ.b. 77%, 19%, og 15%, talið upp í sömu röð. Áætluð tíðni hjá bandarísku þýði fyrir einstaklinga með lítil umbrot UGT2B17, CYP2C19, og bæði UGT2B17 og CYP2C19 er u.þ.b. 16%, 3%, og 0,5%, talið upp í sömu röð, byggt á þeim hluta bandaríska þýðisins sem tilkynnt var um sem var hluti af stórum kynþáttahópum/þjóðernishópum.

Áhrif lítilla umbrota CYP2C19 og UGT2B17 á útsetningu fyrir belzutifani var metin í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Byggt á lyfjahvarfalíkani fyrir þýði er áætlað að sjúklingar með lítil umbrot CYP2C19, UGT2B17 eða bæði UGT2B17 og CYP2C19 séu með 1,3-, 2,7- eða 3,3 -falda útsetningu (AUC við jafnvægi_{0-24 klst.}), talið upp í sömu röð, í samanburði við dæmigerðan viðmiðunarsjúkling (með hröð umbrot UGT2B17, með hröð/miðlungsmikil umbrot CYP2C19) við ráðlagðan skammt. Engin skammtaáðlögun er ráðlögð byggt á greiningu á útsetningu/svörun fyrir verkun og öryggi og áhættu/ávinning.

Áhrif aldurs, kyns, þjóðaruppruna, kynþáttar og líkamsþyngdar

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hafa aldur (á bilinu: 19 til 90 ára), kyn, þjóðaruppruni kynþáttur og líkamsþyngd (á bilinu: 42,1 til 166 kg) engin áhrif sem skipta máli klínískt á lyfjahvörf belzutifans. Hugsanlegur munur á útsetningu á milli kynþátta er mögulegur vegna munar á tíðni umbrotsensíma (sjá „Sérstakir sjúklingahópar - *Sjúklingar með lítil umbrot bæði UGT2B17 og CYP2C19*“).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum í allt að 3 mánuði kom blóðleysi fram við alla skammta, þ.m.t við útsetningu sem var minni en útsetning hjá mönnum. Jafnvel þótt blóðleysið gengi til baka, hefur þetta þýðingu fyrir menn.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum belzutifans var gerð hjá rasH2 erfðabreyttum músum í 26 vikur við skammta allt að 600 mg/kg/dag, sem jafngildir allt að 28 faldri útsetningu hjá mönnum miðað við samþykktu skammta. Engir skammtar sýndu æxlismyndun tengda belzutifani og engin hætta á krabbameinsvaldandi áhrifum fannst í rannsókninni.

Stökkbreytandi áhrif

Belzutifan hafði ekki eiturverkun á erfðaeefni samkvæmt *in vitro* stökkbreytingarprófi og örkjarnaprófi á bakteríum og *in vivo* örkjarnaprófi á rottum við 1,7-falda útsetningu fyrir menn.

Eiturverkun á æxlun

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á frjósemi með belzutifani. Í 3 mánaða rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum kom fram óafturkræf rýrnun/hrörnun eistna og sæðisfrumnaekla við útsetningu sem var minni en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt sem nemur 120 mg á sólarhring. Engar eiturverkanir á eistu komu fram hjá hundum við útsetningu sem var svipuð og hjá mönnum. Ekkert athugavert kom fram varðandi æxlunarfæri kvendýra, hvorki í 3 mánaða rannsóknunum á eiturverkunum hjá rottum eða hundum, en HIF-2 α hefur hlutverki að gegna í leginu við bólfestu fósturvísis og við þungun hjá músunum. Hugsanlegt er að HIF-2 α hömlun við útsetningu fyrir belzutifani trufla bólfestu fósturvísis sem leiðir til skertrar frjósemi hjá kvendýrum.

Í rannsókn á þroska fósturvísis/fósturs hjá rottum olli gjöf belzutifans meðan á líffæramyndun stóð fósturdauða í allt að 100% tilvika, minnkaðri líkamsþyngd fósturs og afbrigðileika í beinagrind við útsetningu sem var svipuð eða minni en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt sem nemur 120 mg á sólarhring.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Hýprómellósi asetat súkkínat
Örkristallaður sellulósi (E460)
Mannitól (E421)
Natríumkroskarmellósi (E468)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól (E1203)
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól (E1521)
Talkúm (E553b)
Indigótín álsetlitarefni (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

4 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál þynnur.

Pakkning inniheldur 90 (3 öskjur með 30 töflur) filmuhúðaðar töflur.

6.6 Sérstakar varúðarreglur við notkun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1893/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. febrúar 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR
ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu WELIREG í hverju aðildarríki verða markaðsleyfishafi og heilbrigðisyrðirvöld í hverju landi fyrir sig að koma sér saman um innihald og framsetningu leiðbeininga fyrir heilbrigðisstarfsmenn, þ.m.t. varðandi samskiptamiðla, dreifingarfyrirkomulag og aðra þætti öryggisleiðbeininganna. Sjúklingakort fylgir pakkningunni.

Öryggisleiðbeiningarnar miða að því að veita upplýsingar um viðeigandi getnaðarvarnir til að koma í veg fyrir þungun hjá kvenkyns sjúklingum sem fá meðferð með belzutifani.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja í hverju aðildarríki fyrir sig þar sem WELIREG er markaðssett að allir heilbrigðisstarfsmenn og kvenkyns sjúklingar sem geta orðið þungaðir og gert er ráð fyrir að ávísi eða noti WELIREG hafi aðgang að/verði séð fyrir eftirfarandi fræðsluefni:

- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Sjúklingakort

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn:

- Belzutifan getur valdið skaða á fósturvísi og fósttri, þ.m.t. fósturmissi, þegar það er gefið þungaðri konu.
- Ekki má nota belzutifan hjá þunguðum konum sem fá meðferð við æxlum sem tengjast von Hippel-Lindau sjúkdómi
- Ekki má nota belzutifan á meðgöngu hjá konum sem fá meðferð við nýrnafrumukrabbameini nema meðferð með belzutifani sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.
- Ítarlegar upplýsingar um hvernig draga má úr hugsanlegri hættu á útsetningu á meðgöngu hjá konum sem geta orðið þungaðar eru byggðar á eftirfarandi:
 - Gera á þungunarpróf áður en meðferð með belzutifan er hafin.
 - Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með belzutifani stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammt.
 - Útskýra fyrir sjúklingi að notkun belzutifans getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna. Því á að nota aðra getnaðarvörn sem inniheldur ekki hormón eða karlkyns maki þarf að nota smokk.
 - Upplýsa skal kvenkyns sjúklinga sem geta orðið þungaðir um hugsanlega hættu á skaðlegum áhrifum á fósturvísi/fóstur og viðeigandi getnaðarvarnir til að koma í veg fyrir þungun áður en meðferð með belzutifani er hafin.
- Þörf á að hætta meðferð með belzutifani ef þungun er fyrirhuguð eða ef um þungun er að ræða.
- Sjúklingakort er í pakkingunni. Heilbrigðisstarfsmenn skulu upplýsa alla kvenkyns sjúklinga sem geta orðið þungaðir um tilgang sjúklingakortsins áður en meðferð er hafin.

Sjúklingakort:

- Þungaðar konur mega ekki nota belzutifan því notkun belzutifan á meðgöngu getur skaðað fóstur, þ.m.t. valdið fósturmissi.
- Upplýsingar um hvernig draga má úr hugsanlegri hættu á útsetningu á meðgöngu hjá konum sem geta orðið þungaðar, byggt á eftirfarandi:
 - Gera á þungunarpróf áður en meðferð með belzutifan er hafin.
 - Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með belzutifani stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammt.
 - Notkun belzutifans getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna. Því á að nota aðra getnaðarvörn sem inniheldur ekki hormón eða karlkyns maki þarf að nota smokk.
 - Ef um þungun er að ræða meðan á meðferð með belzutifani stendur á að hafa tafarlaust samband við meðferðarlækninn.
- Samskiptaupplýsingar um lækninn sem ávísar belzutifani.
- Konum sem geta orðið þungaðar á að gefa fyrirmæli um að ræða við heilbrigðisstarfsmann um getnaðarvarnir meðan á notkun belzutifans stendur.
- Sjúklingnum á að gefa fyrirmæli um að lesa fylgiseðilinn til að fá viðbótarupplýsingar um öryggi belzutifans.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til þess að staðfesta verkun og öryggi belzutifans sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem þurfa meðferð á staðbundnu nýrnafrumukrabbameini, blóðæðakímfrumuæxli í miðtaugakerfi eða taugainnkirtlaæxli í brisi í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm og þegar staðbundnar aðgerðir henta ekki, skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöður á yfirstandandi rannsókn MK-6482-004, opin 2. stigs einarma rannsókn til að meta frekar langtímaverkun og öryggi belzutifans við meðferð á nýrnafrumukrabbameini í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm.	1. ársfj. 2027
Til þess að staðfesta verkun og öryggi belzutifans sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem þurfa meðferð á staðbundnu nýrnafrumukrabbameini, blóðæðakímfrumuæxli í miðtaugakerfi eða taugainnkirtlaæxli í brisi í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm og þegar staðbundnar aðgerðir henta ekki, skal markaðsleyfishafi leggja fram upplýsingar um verkun og öryggi hjá að minnsta kosti 64 sjúklingum með að minnsta kosti 24 mánaða eftirfylgni fyrir hóp B1 í yfirstandandi rannsókn MK-6482-015, 2. stigs rannsókn án samanburðar þar sem lag er mat á verkun og öryggi belzutifans hjá sjúklingum með æxli í tengslum við von Hippel-Lindau sjúkdóm og eru með a.m.k. eitt mælanlegt æxli þ.e. nýrnafrumukrabbamein, taugainnkirtlaæxli í brisi eða krómfíkla/hjáhnöðuæxli.	1. ársfj. 2027

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA - MEÐ BLUE BOX**

1. HEITI LYFS

WELIREG 40 mg filmuhúðaðar töflur
belzutifan

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af belzutifani.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur.
90 (3 x 30) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1893/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

WELIREG 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI ASKJA - ÁN BLUE BOX**

1. HEITI LYFS

WELIREG 40 mg filmuhúðaðar töflur
belzutifan

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af belzutifani.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur.
30 filmuhúðaðar töflur
Má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1893/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

WELIREG 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**ÞYNNA****1. HEITI LYFS**

WELIREG 40 mg töflur
belzutifan

2. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mikilvægar upplýsingar fyrir konur sem geta orðið þungaðar

Welireg (belzutifan)

[Pictogram]

Þú mátt ekki að verða þunguð meðan á notkun WELIREG stendur.

Ef þú ert þunguð:

- Ekki nota WELIREG við von Hippel-Lindau sjúkdómi.
- Ræddu við lækinn varðandi notkun WELIREG við meðferð við nýrnafrumukrabbameini.
- WELIREG getur skaðað barnið í móðurkviði og valdið fósturláti.
- Leitið tafarlaust ráða hjá læknum ef þú ert þunguð, eða grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð, áður og á meðan á meðferð með WELIREG stendur.
- Læknirinn gerir þungunarpróf áður en meðferð með WELIREG hefst.

Getnaðarvarnir

- Getnaðarvarnir sem innihalda hormón t.d. getnaðarvarnartöflur, sprautur eða forðaplástrar virka hugsanlega ekki jafn vel meðan á notkun WELIREG stendur.
- Notið örugga getnaðarvörn án hormóna eða látið karlkyns maka nota smokk til að koma í veg fyrir þungun meðan á notkun WELIREG stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir að síðasti skammtur er tekinn.
- Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi varðandi getnaðarvarnir sem gætu hentað þér.

Lesið fylgiseðilinn vandlega til að fá frekari upplýsingar.

Mikilvægar samskiptaupplýsingar

Nafn mitt _____

Nafn læknisins _____

Sími stofnunar/læknastofu _____

[MSD kennimerki]

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

WELIREG 40 mg filmuhúðaðar töflur belzutifan

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Pakkningin inniheldur einnig sjúklingakort sem er ætlað konum sem geta orðið þungaðar. Lesið kortið þar sem það inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þér þarf að vera kunnugt um áður en meðferð með WELIREG hefst og meðan á henni stendur.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um WELIREG og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota WELIREG
3. Hvernig nota á WELIREG
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á WELIREG
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um WELIREG og við hverju það er notað

WELIREG er krabbameinslyf sem inniheldur virka innihaldsefnið belzutifan.

WELIREG er notað til meðferðar hjá fullorðnum með:

- nýrnafrumukrabbamein af tærfrumugerð, sem er tegund nýrnakrabbameins. Lyfið er notað þegar krabbameinið er langt gengið (hefur dreift sér) í kjölfar meðferða sem beinast að ónæmiskerfinu (PD-1 eða PD-L1 hemill) og æðamyndun í tengslum við krabbamein (VEGF-miðuð meðferð).
- von Hippel-Lindau sjúkdóm (VHL) (erfðagalli sem veldur æxlisvexti og blöðrumyndun í ákveðnum hlutum líkamans) sem þurfa meðferð við nýrnafrumukrabbameini, æxlum í heila og mænu sem nefnast blóðæðakímfrumuæxli í miðtaugakerfi eða tegundar briskrabbameins sem nefnist taugainnkirtlaæxli í brisi og þegar skurðaðgerð eða aðrar staðbundnar aðgerðir henta ekki.

Belzutifan, sem er virka innihaldsefnið í WELIREG, er hemill á prótein sem kallast HIF-2α. Þetta prótein hjálpar til við að stýra vexti frumna og æða sem geta átt þátt í myndun og útbreiðslu æxla í líkamanum.

2. Áður en byrjað er að nota WELIREG

Ekki má nota WELIREG

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir belzutifani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert ekki viss.
- ef þú ert þunguð og þarft að fá meðferð við von Hippel-Lindau sjúkdómi (sjá kaflann „Meðganga“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en WELIREG er notað:

- ef þú ert með öndunarkvilla
- ef þú ert með lítinn fjölda rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- ef þú ert með von Hippel-Lindau sjúkdóm og æxli í heila og mænu

Lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi)

Meðferð með WELIREG getur valdið blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðkorna). Láttu lækinn vita ef þú færð einhver eftirfarinna einkenna:

- mæði
- þreyta
- sundl
- fól húð

Læknirinn fylgist með þér m.t.t. blóðleysis áður en meðferð hefst með WELIREG og meðan á meðferð stendur. Ef þú færð alvarlegt blóðleysi gæti læknirinn hafið meðferð með lyfjum sem þekkt er að örva myndun rauðra blóðkorna og/eða blóðgjöf og hætt meðferð með WELIREG þar til blóðleysið gengur til baka eða hugsanlega hætt meðferð með WELIREG fyrir fullt og allt.

Lækkun á súrefnisgildum í blóði (súrefnisskortur)

Meðferð með WELIREG getur valdið súrefnisskort. Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú færð einhver eftirfarinna einkenna:

- mæði
- hraður hjartsláttur
- hröð öndun
- blánun húðar í kringum munn
- ert ófær um að ljúka setningum án þess að reyna að ná andanum
- óvenjuleg þreyta
- ringlun

Læknirinn fylgist með þér m.t.t. súrefnisskorts áður en meðferð hefst með WELIREG og meðan á meðferð stendur. Ef þú færð alvarlegan súrefnisskort gæti læknirinn hafið súrefnismeðferð eða hætt meðferð með WELIREG. Meðferð með WELIREG verður hafin á ný með minni skammti. Ef einkennin koma aftur, hættir læknirinn meðferð með WELIREG.

Í sumum tilfellum þegar um er að ræða súrefnisskort sem er mjög alvarlegur gæti læknirinn hætt meðferð með WELIREG fyrir fullt og allt.

Blæðing í heila og mænu (blæðing í miðtaugakerfi)

Meðferð með WELIREG við von Hippel-Lindau sjúkdómi getur valdið blæðingu í heila og mænu ef þú ert með æxli í heila og/eða mænu. Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú færð einhver eftirfarinna einkenna:

- mikill höfuðverkur
- sjóntruflanir
- mikil syfja
- mikið máttleysi í öðrum helmingi líkamans
- ósamhæðar vöðvahreyfingar
- mikill verkur í hálsi og baki
- minnkuð skynjun á verkjum, hita og snertingu

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun WELIREG handa börnum og unglingum yngri en 18 ára. Ekki er þekkt hvort WELIREG sé öruggt og hafi verkun hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða WELIREG

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að WELIREG getur haft áhrif á hvernig sum önnur lyf virka. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á hvernig WELIREG virkar.

WELIREG getur haft áhrif á verkun hormónagetnaðarvarna. Meðan á meðferð með WELIREG stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir að síðasti skammtur er tekinn áttu að:

- nota örugga getnaðarvörn án hormóna eða
- karlkyns maki þarf að nota smökk.

Meðganga

Þú mátt ekki nota WELIREG við von Hippel-Lindau sjúkdómi ef þú ert þunguð.

Ef þú ert þunguð og þarft á meðferð við nýrnafrumukrabbameini að halda, skaltu leita ráða hjá læknum varðandi notkun WELIREG.

WELIREG getur skaðað barnið og valdið fósturláti. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Læknirinn gerir þungunarpróf áður en meðferð með WELIREG hefst.

Þú mátt ekki verða þunguð meðan á notkun WELIREG stendur.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð:

- getnaðarvarnir sem innihalda hormón - t.d. getnaðarvarnartöflur, sprautur eða forðaplástrar - virka hugsanlega ekki jafn vel meðan á notkun WELIREG stendur.
- meðan á notkun WELIREG stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir að síðasti skammtur er tekinn áttu að
 - nota örugga getnaðarvörn án hormóna eða
 - karlkyns maki þarf að nota smökk

Ráðfærðu þig við lækinn eða lyfjafræðing um getnaðarvarnir sem henta þér meðan á notkun WELIREG stendur.

Frjósemi

WELIREG getur valdið frjósemisvandamálum hjá körlum og konum sem getur haft áhrif á getu þína til að eignast börn. Ræddu við lækinn eða lyfjafræðing ef þetta veldur þér áhyggjum.

Brjóstagjöf

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagjöf er fyrirhuguð.

Ekki er þekkt hvort WELIREG berst í brjóstamjólki. Notkun lyfsins meðan á brjóstagjöf stendur getur valdið barninu skaða. Þú ákveður í samráði við lækinn hvort þú notir WELIREG eða hafir barn á brjósti. Þú mátt ekki gera hvort tveggja samtímis. Ef þú vilt hefja brjóstagjöf skaltu bíða í að a.m.k. 1 viku eftir að síðasti skammtur af WELIREG er tekinn.

Akstur og notkun véla

Þú getur fundið fyrir sundli eða þreytu á meðan þú notar WELIREG. Ef þetta gerist, skaltu hvorki aka né nota vélar fyrir en þú hættir að finna fyrir sundli eða þreytu.

WELIREG inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á WELIREG

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að nota

- Ráðlagður skammtur er 120 mg einu sinni á sólarhring. Taktu þrjár 40 mg töflur einu sinni á dag, á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi.
- Læknirinn gæti minnkað skammtinn eða stöðvað meðferðina, annaðhvort í skamman tíma eða fyrir fullt og allt, ef þú færð ákveðnar aukaverkanir á meðan þú notar WELIREG (sjá kafla 4).

Hvernig nota á lyfið

Gleypið töflurnar heilar - ekki brjóta þær í sundur. Ekki er vitað hvort lyfið virkar ef töflurnar eru ekki heilar.

WELIREG má taka með eða án matar.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur skaltu hafa samband við lækni eða sjúkrahús til að fá ráðleggingar.

Ef gleymist að nota WELIREG

Ef skammtur af WELIREG gleymist á að taka hann eins fljótt og hægt er sama dag. Taktu venjulegan skammt af WELIREG daginn eftir.

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið WELIREG skaltu ekki taka annan skammt. Taktu venjulegan skammt af WELIREG daginn eftir.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

WELIREG getur valdið eftirfarandi aukaverkunum, sem geta verið alvarlegar (sjá kafla 2):

- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi) (mjög algengar, geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- lækkun á súrefnisgildum í blóði (súrefnisskortur) (mjög algengar, geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- öndunarerfiðleikar (mæði) (mjög algengar, geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Láttu lækinn vita ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna:

- þreytu
- föla húð
- mæði
- öndunarerfiðleika
- verk fyrir brjósti
- hraðan hjartslátt
- eða sundl

Þú gætir þurft á blóðgjöf að halda ef fjöldi rauðra blóðkorna er of lágur. Þú gætir þurft viðbótar súrefni ef súrefnismettun í blóði er of lág.

Læknirinn mun gera blóðrannsóknir til að meta fjölda blóðkorna og meta súrefnismettun í blóði fyrir og meðan á meðferð með WELIREG stendur.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fram:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þreyta
- sundl
- ógleði
- blæðing (þar með talið blæðing í heila og mænu ef þú ert með blóðæðakímfrumuæxli í miðtaugakerfi sem tengist von Hippel-Lindau sjúkdómi)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þyngdaraukning

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við einhverjar þeirra aukaverkana sem talðar eru upp hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á WELIREG

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má nota lyfið ef pakkningin hefur orðið fyrir skemmdum eða ef átt hefur verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

WELIREG inniheldur

- * Virka innihaldsefnið er belzutifan. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af belzutifani.
- * Önnur innihaldsefni eru natríumkroskarmellósi (E468) (sjá „WELIREG inniheldur natríum“ í kafla 2), hýprómellósi asetat súkkínat, magnesíumsterat (E470b), mannítól (E421), örkristallaður sellulósi (E460) og vatnsfrí kísilkvoða (E551). Filmuhúðin inniheldur indigótín álsetlitarefni (E132), makrógól (E1521), pólývínýlalkóhól (E1203), talkúm (E553b), títantvíoxíð (E171).

Lýsing á útliti WELIREG og pakkningastærðir

WELIREG er blá, sporöskjulaga filmuhúðuð tafla, ígreipt með 177 á annarri hliðinni og slétt á hinn hliðinni. WELIREG er fánlegt í ál/ál þynnum. Hver pakkning inniheldur 90 (þrjár öskjur með 30) filmuhúðaðar töflur.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
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@msd.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.