

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

WELIREG 40 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg belzutifano (*belzutifanum*).
Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).
Mėlynos spalvos, ovali, maždaug 13 x 8 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje įspausti ženklai „177“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Inkstų ląstelių karcinoma (ILK)

WELIREG monoterapija skirta gydyti suaugusius pacientus, kuriems nustatyta išplitusi šviesių ląstelių tipo inkstų ląstelių karcinoma, progresavusi po dviejų ar daugiau eilių gydymo, įskaitant gydymą PD-(L)1 inhibitoriumi ir bent dviem kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) receptorių veikiančiais preparatais.

Su fon Hipelio-Lindau (*Von Hippel-Lindau*, VHL) liga susiję navikai

WELIREG monoterapija skirta gydyti suaugusius pacientus, kuriems nustatyta fon Hipelio-Lindau (*von Hippel-Lindau*) liga, kuriems reikia gydymo dėl su šia liga susijusių, lokalizuotų inkstų ląstelių karcinomos (ILK), centrinės nervų sistemos (CNS) hemangioblastomų arba kasos neuroendokrininių navikų (kNEN) bei kuriems netinkamos vietinės gydymo procedūros.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi paskirti ir pacientą stebėti gydytojas specialistas, turintis vėžio gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama WELIREG dozė yra 120 mg belzutifano (trys 40 mg tabletės), vartojant kartą per parą kasdien tuo pačiu metu.

Gydymą reikia tęsti iki ligos progresavimo arba netoleruojamo toksinio poveikio atsiradimo.

Praleista dozė

Praleidus WELIREG dozės vartojimą, ją galima vartoti kaip galima greičiau prisiminus tą pačią dieną. Kitą dieną vaistinio preparato vartojimą reikia tęsti įprastai. Negalima vartoti papildomų tablečių norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu bet kuriuo metu po WELIREG vartojimo atsiranda vėmimas, kitos dozės vartoti negalima. Kitą dozę reikia vartoti įprastai kitą dieną.

Dozės keitimas

WELIREG dozės keitimo rekomendacijos, atsiradus nepageidaujamoms reakcijoms, apibendrintos 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas

Nepageidaujamos reakcijos	Sunkumas*	Dozės keitimas
Anemija (žr. 4.4 skyrių)	3-iojo laipsnio (hemoglobino koncentracija < 8 g/dl; < 4,9 mmol/l; < 80 g/l; indikuotina transfuzija)	- Laikinais nutraukti vartojimą, kol reiškinys susilpnės iki $\leq$ 2-ojo laipsnio - Atnaujinti vartojimą skiriant tokią pat ar mažesnę dozę (mažinti po 40 mg); apsvarstyti vartojimo nutraukimą, atsižvelgiant į anemijos sunkumą ir trukmę
	4-ojo laipsnio (pavojų gyvybei lemiančios pasekmės arba indikuotina skubi intervencija)	- Laikinais nutraukti vartojimą, kol reiškinys susilpnės iki $\leq$ 2-ojo laipsnio - Atnaujinti vartojimą skiriant mažesnę dozę (mažinti po 40 mg) arba visam laikui nutraukti vartojimą atsinaujinus 4-ojo laipsnio reiškiniui
Hipoksija (žr. 4.4 skyrių)	3-iojo laipsnio besimptomė (sumažėjęs įsotinimas deguonimi ramybėje (pvz., pulsoksimetro rodmuo < 88 % arba Pa O ₂ $\leq$ 55 mm Hg))	- Galima pasirinkti tęsti gydymą arba laikinai nutraukti vartojimą, kol reiškinys susilpnės iki $\leq$ 2-ojo laipsnio - Atnaujinti vartojimą skiriant mažesnę dozę (mažinti po 40 mg) arba visam laikui nutraukti vartojimą, atsižvelgiant į hipoksijos sunkumą ir trukmę
	3-iojo laipsnio simptominė (sumažėjęs įsotinimas deguonimi ramybėje (pvz., pulsoksimetro rodmuo < 88 % arba Pa O ₂ $\leq$ 55 mm Hg))	- Laikinais nutraukti vartojimą, kol reiškinys susilpnės iki $\leq$ 2-ojo laipsnio - Atnaujinti vartojimą skiriant mažesnę dozę (mažinti po 40 mg) arba visam laikui nutraukti vartojimą, atsižvelgiant į hipoksijos sunkumą ir trukmę
	4-ojo laipsnio (pavojų gyvybei lemiantis kvėpavimo nepakankamumas; reikia skubių intervencijų (pvz., tracheotomijos arba intubacijos))	Visam laikui nutraukti vartojimą
Kitos nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių)	3-iojo laipsnio	- Laikinais nutraukti vartojimą, kol reiškinys susilpnės iki $\leq$ 2-ojo laipsnio - Apsvarstyti vartojimo atnaujinimo galimybę skiriant mažesnę dozę (mažinti po 40 mg), atsižvelgiant į reiškinio sunkumą ir trukmę - Visam laikui nutraukti vartojimą atsinaujinus 3-iojo laipsnio reiškiniui
	4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti vartojimą

* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto Bendrųjų nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijų (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*) 5.0 versija.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant galutinės stadijos inkstų ligą, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra nesunkus (bendrojo bilirubino koncentracija $\leq$ nei viršutinė normos riba (VNR) ir aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas $>$ VNR ar bendrojo bilirubino koncentracija nuo > 1 iki $1,5 \times$ VNR ir bet koks AST aktyvumas) arba vidutinio sunkumo (bendrojo bilirubino koncentracija nuo $> 1,5 \times$ VNR iki $\leq 3 \times$ VNR ir bet koks AST aktyvumas ar *Child-Pugh* B klasės) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama. Belzutifano poveikis pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neištirtas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti (žr. 5.1 skyrių). Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

WELIREG skirtas vartoti per burną.

Tabletes reikia nuryti nepažeistas, jas galima vartoti valgio metu ar nevalgius. Tablečių negalima dalyti, smulkinti ar kramtyti, kadangi nėra žinoma, ar tai gali turėti įtakos belzutifano absorbcijai.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas su VHL liga susijusiais navikais sergančioms pacientėms (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Anemija

Klinikinių tyrimų metu belzutifano vartojusiems pacientams buvo nustatyta anemijos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia ištirti dėl anemijos prieš pradedant gydymą belzutifanu ir periodiškai gydymo metu. Pacientams, kuriems pasireiškia 3-iojo laipsnio anemija, belzutifano vartojimą reikia laikinai nutraukti ir jiems skirti gydymą pagal įprastinės medicininės praktikos rekomendacijas, įskaitant eritropoezę stimuliuojančių preparatų (ESP) skyrimą, kol anemija nepalengvės iki ≤ 2 -ojo laipsnio (išsamesnės informacijos žr. ESP informaciniuose dokumentuose). Pasikartojus 3-iojo laipsnio anemijai, gydymą belzutifanu reikia visam laikui nutraukti. Pacientams, kuriems pasireiškia 4-ojo laipsnio anemija, belzutifano vartojimą reikia laikinai nutraukti, o pasikartojus 4-ojo laipsnio anemijai vaistinio preparato vartojimą reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Hipoksija

Klinikinių tyrimų metu belzutifano vartojusiems pacientams buvo nustatyta hipoksijos atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradedant gydymą belzutifanu ir periodiškai viso gydymo metu pacientams pulsoksimetru reikia matuoti įsotinimą deguonimi. Pacientams, kuriems pasireiškia 3-iojo laipsnio besimptomė hipoksija, reikia apsvarstyti papildomo gydymo deguonimi bei gydymo belzutifanu tęsimo ar laikino nutraukimo poreikį. Jeigu vaistinio preparato vartojimas buvo laikinai nutrauktas, belzutifano vartojimą reikia atnaujinti skiriant mažesnę dozę. Pacientams, kuriems pasireiškia 3-iojo laipsnio simptominė hipoksija, belzutifano vartojimą reikia laikinai nutraukti, gydyti hipoksiją, o belzutifano vartojimą

reikia atnaujinti skiriant mažesnę dozę. Jeigu atsinaujina simptominė hipoksija, gydymą reikia visam laikui nutraukti. Pasireiškus 4-ojo laipsnio hipoksijai, gydymą belzutifanu reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui: vaisingoms moterims

Belzutifanas žmonėms gali sukelti kenksmingą poveikį embrionui ir vaisiui, įskaitant vaisiaus žūtį (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Prieš pradėdant gydymą belzutifanu vaisingoms moterims reikia atlikti nėštumo testą.

Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo belzutifanu metu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios vaistinio preparato dozės vartojimo, kadangi jis gali kelti riziką vaisiui (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

Kraujavimas į CNS su VHL liga susijusiomis CNS hemangioblastomomis (CNS-HB) sergantiems pacientams

Su VHL liga susijusiomis CNS-HB sergantiems pacientams buvo nustatyta kraujavimo į CNS atvejų, įskaitant mirtį lėmusius atvejus. Gydytojai turėtų laikytis atsargumo priemonių ir stebėti kraujavimo į CNS simptomus ar požymius su VHL liga susijusiomis CNS-HB sergantiems pacientams, kuriems skiriamas gydymas belzutifanu.

Informacija apie pagalbines medžiagas

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vitro atliktų ir farmakogenominių tyrimų duomenys rodo, kad belzutifaną metabolizuoja UGT2B17 ir CYP2C19 fermentai, o belzutifanas indukuoja CYP3A4 nuo koncentracijos priklausomu būdu.

Belzutifano poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Belzutifano skiriant kartu su CYP3A4 substratais, įskaitant hormoninius kontraceptikus, sumažėja šių CYP3A4 substratų koncentracijos, ir dėl to gali sumažėti šių substratų veiksmingumas. Tokio poveikio mastas gali būti didesnis pacientams, kurių organizmuose yra prastas tiek UGT2B17, tiek ir CYP2C19 fermentų veikiamas metabolizmas (žr. 5.2 skyrių). Reikia vengti belzutifano skirti kartu su jautriausiais CYP3A4 substratais, kai net nedaug sumažėjusi koncentracija gali lemti substrato veiksmingumo netekimą. Jeigu tokio vartojimo kartu išvengti negalima, reikia padidinti jautraus CYP3A4 substrato dozę, atsižvelgiant į jo preparato charakteristikų santrauką.

Belzutifano vartojant kartu su hormoniniais kontraceptikais, gali būti neveiksmingas kontraceptinis poveikis (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius) arba padažnėti kraujavimas tarp menstruacijų. Hormoninių kontraceptikų vartojančioms pacientėms reikia nurodyti, kad gydymo belzutifanu metu jos naudotų alternatyvų ne hormoninį kontracepcijos metodą arba kad jų partneriai naudotų prezervatyvus.

Klinikinio tyrimo duomenimis, skiriant kartotines 120 mg belzutifano paros dozes 40 % sumažėjo midazolamo ploto nuo koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu kreivė (angl. *area under the curve*, AUC) rodmuo, o tai rodo silpną CYP3A4 fermento indukciją. Belzutifano vartojimas gali vidutiniškai indukuoti CYP3A4 fermentą tiems pacientams, kurių plazmoje susidaro didesnė belzutifano ekspozicija (žr. 5.2 skyrių).

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis tikėtina, kad belzutifanas slopins MATE2-K susidarant kliniškai reikšmingai jo ekspozicijai, todėl MATE1 slopinimo tikimybės atmesti negalima.

Belzutifanas yra CYP2B6 ir CYP2C8 induktorius *in vitro*. *In vivo* tyrimų neatlikta. Belzutifano paskyrus kartu su jautriais CYP2B6 ir (arba) CYP2C8 substratais, gali kliniškai reikšmingai sumažėti pastarųjų koncentracija plazmoje.

Kitų vaistinių preparatų poveikis belzutifanui

Belzutifano skiriant kartu su UGT2B17 arba CYP2C19 inhibitoriais, padidėja belzutifano ekspozicija plazmoje, todėl gali padidėti belzutifano sukeltų nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas. Pacientų būklę reikia stebėti dėl anemijos ir hipoksijos pasireiškimo, o belzutifano dozę reikia mažinti, kaip nurodyta anksčiau pateiktose rekomendacijose.

Stiprių CYP2C19 induktorių poveikis belzutifano ekspozicijai dar neištirtas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą belzutifanu vaisingoms moterims reikia atlikti nėštumo testą.

Belzutifanas gali sukelti kenksmingą poveikį embrionui ir vaisiui, įskaitant vaisiaus žūtį, jei vartojamas nėštumo metu (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius). Vaisingoms moterims reikia nurodyti galimą riziką vaisiui.

Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo belzutifanu metu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios vaistinio preparato dozės vartojimo. Belzutifano vartojimas gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Hormoninių kontraceptikų vartojančioms pacientėms reikia nurodyti, kad gydymo belzutifanu metu jos naudotų alternatyvų ne hormoninį kontracepcijos metodą arba kad jų partneriai naudotų prezervatyvus (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie belzutifano vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Inkstų ląstelių karcinoma

Belzutifanas nėštumo metu neturi būti vartojamas, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti belzutifanu.

Su fon Hipelio-Lindau (von Hippel-Lindau (VHL)) liga susiję navikai

Belzutifano draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Jeigu gydymosi belzutifanu metu moteris pastoja, gydymą reikia nutraukti.

Žindymas

Neturima duomenų apie tai, ar belzutifano arba jo metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną, apie galimą jų poveikį žindomam kūdikiui ar pieno gamybai. Kadangi žindomam kūdikiui gali pasireikšti sunkių nepageidaujamų reakcijų, moterims reikia nurodyti nežindyti kūdikio gydymo belzutifanu metu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios vaistinio preparato dozės vartojimo.

Vaisingumas

Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, belzutifanas gali sutrikdyti vaisingų vyrų ir moterų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Pacientams reikia nurodyti šią galimą riziką. Nežinoma, ar poveikis vaisingumui yra grįžtamas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Belzutifanas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus belzutifano gali pasireikšti galvos svaigimas ir nuovargis (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams reikia nurodyti, kad nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, kol jie pagrįstai neįsitikins, jog gydymas belzutifanu jiems neturi nepageidaujamo poveikio.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Belzutifano saugumo savybės buvo ištirtos 576 pacientams, kurie sirgo išplitusiais solidiniais navikais arba su VHL liga susijusiais lokalizuotais navikais ir kuriems klinikinių tyrimų metu buvo skiriama po 120 mg belzutifano dozę kartą per parą. Belzutifano ekspozicijos trukmės mediana buvo 9,2 mėnesio (intervalas: 0,1-55,4 mėnesio).

Skiriant belzutifano dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (84,2 %), nuovargis (42,7 %), pykinimas (24,1 %), dusulys (21,4 %), galvos svaigimas (17,9 %) ir hipoksija (16,3 %).

Dažniausiai pasireiškusių 3-iojo ar 4-ojo laipsnių nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (28,8 %) ir hipoksija (12,2 %).

Dažniausiai pasireiškusių sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo hipoksija (7,1 %), anemija (4,7 %) ir dusulys (1,2 %).

Dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo laikinai nutraukti belzutifano vartojimą, buvo anemija (7,1 %), hipoksija (5,4 %), nuovargis (2,6 %), pykinimas (2,4 %), dusulys (1,7 %) ir galvos svaigimas (1,6 %). Dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo sumažinti belzutifano dozę, buvo hipoksija (6,3 %), anemija (3,8 %) ir nuovargis (1,7 %). Dažniausiai pasireiškusi nepageidaujama reakcija, dėl kurios reikėjo visam laikui nutraukti belzutifano vartojimą, buvo hipoksija (1,4 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Belzutifano klinikinių tyrimų metu vartojusiems pacientams apibendrintais duomenimis (n = 576) nustatytos arba po vaistinio preparato pateikimo į rinką praneštos nepageidaujamos reakcijos išvardytos 2 lentelėje. Šios reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) ir labai retas ($< 1/10\,000$).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos belzutifano vartojusiems pacientams*

Organų sistemų klasė	Visų laipsnių	3-4-ojo laipsnių
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Anemija [†]	Labai dažnas	Labai dažnas
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos svaigimas	Labai dažnas	-
Kraujagyslių sutrikimai		
Kraujavimas ^{‡#}	Labai dažnas	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Dusulys	Labai dažnas	Dažnas
Hipoksija	Labai dažnas	Labai dažnas

Virškinimo trakto sutrikimai		
Pykinimas	Labai dažnas	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Nuovargis	Labai dažnas	Dažnas
Tyrimai		
Padidėjęs kūno svoris	Dažnas	Dažnas

* 2 lentelėje nurodytam nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažniui įtakos gali turėti ir pagrindinė liga.

† Anemija apima anemijos ir sumažėjusios hemoglobino koncentracijos atvejus.

‡ Apima skirtingus kraujavimo atvejus iš skirtingų sričių, atskirai neįvardijant.

Kraujavimo atvejai, kurie pasireiškė 5 ar daugiau belzutifano vartojusių pacientų, buvo tokie: hematurija, atkosėjimas krauju, sumušimas ir kraujavimas iš nosies (bet kurio laipsnio); bei hematurija (3–4-ojo laipsnio).

Įskaitant kraujavimą į CNS (nustatyta ir mirtį lėmusių atvejų) (žr. 4.4 skyrių).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Anemija (žr. 4.4 skyrių)

Anemija pasireiškė 83 % pacientų, sirgusių išplitusia ILK ir vartojusių belzutifano, 32 % pacientų nustatyta 3-iojo laipsnio, o 0,5 % pacientų – 4-ojo laipsnio anemija. Laiko iki anemijos pasireiškimo pradžios mediana buvo 29 dienos (intervalas: nuo 1 dienos iki 27 mėnesių). Tarp tų pacientų, kuriems nustatyta anemija, 22 % pacientų buvo skirtos tik transfuzijos, 20 % – tik ESP, o 14 % – tiek transfuzijos, tiek ir ESP. Pacientams skirtų ESP dozių skaičiaus mediana buvo 6,5 (intervalas: 1-87). Pacientams ESP buvo skiriamas, atsižvelgiant į hemoglobino koncentraciją ir gydytojo pasirinkimą (žr. 5.1 skyrių).

Anemija pasireiškė 90,2 % pacientų, sirgusių su VHL liga susijusiais navikais ir vartojusių belzutifano, 11,5 % pacientų nustatyta 3-iojo laipsnio anemija. Laiko iki visų laipsnių anemijos pasireiškimo pradžios mediana buvo 30 dienų (intervalas: nuo 1 dienos iki 8 mėnesių). Tarp tų pacientų, kuriems nustatyta anemija, 1,8 % pacientų buvo skirtos tik transfuzijos, 16,4 % – tik ESP, o 9,1 % – tiek transfuzijos, tiek ir ESP. Pacientams skirtų ESP dozių skaičiaus mediana buvo 5 (intervalas: 1-35). Pacientams ESP buvo skiriamas, atsižvelgiant į hemoglobino koncentraciją ir gydytojo pasirinkimą (žr. 5.1 skyrių).

3-iojo laipsnio anemijos pasireiškimo dažnis buvo didesnis tiems pacientams, kuriems buvo didesnė belzutifano ekspozicija, o pradinė hemoglobino koncentracija buvo < 12 g/dl (žr. 4.4 skyrių).

Hipoksija (žr. 4.4 skyrių)

Hipoksija pasireiškė 15 % pacientų, sirgusių išplitusia ILK ir vartojusių belzutifano, 10 % pacientų nustatyta 3-iojo laipsnio, o 0,3 % pacientų – 4-ojo laipsnio hipoksija. Tarp tų pacientų, kuriems nustatyta hipoksija, 70 % pacientų buvo skirtas gydymas deguonimi. Laiko iki hipoksijos pasireiškimo pradžios mediana buvo 31 diena (intervalas: nuo 1 dienos iki 21 mėnesio).

Hipoksija (3-iojo laipsnio) nustatyta 1,6 % pacientų, sirgusių su VHL liga susijusiais navikais ir vartojusių belzutifano. Laikas iki hipoksijos pasireiškimo pradžios buvo 56 dienos.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Belzutifano perdozavimo atveju specifinio gydymo nėra. Įtarus vaistinio preparato perdozavimą, reikia laikinai nutraukti belzutifano vartojimą ir prireikus skirti palaikomąsias priemones. Klinikinių tyrimų metu didžiausia tirta belzutifano dozė buvo 240 mg paros dozė (skiriant po 120 mg du kartus per parą

arba po 240 mg kartą per parą). 3-iojo laipsnio hipoksijos atvejų buvo nustatyta skiriant po 120 mg dozę du kartus per parą, o 4-ojo laipsnio trombocitopenija pasireiškė skiriant po 240 mg kartą per parą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai, kiti antineoplastiniai preparatai, ATC kodas – L01XX74

Veikimo mechanizmas

Belzutifanas yra genų transkripcijos veiksnio, hipoksijos sužadinamo faktoriaus 2 alfa (angl. *hypoxia-inducible factor 2 alpha*, *HIF-2α*), inhibitorius. Esant normaliam deguonies kiekiui, HIF-2α suyra veikiant VHL baltymui. Dėl sutrikusios VHL baltymo funkcijos pradeda didėti HIF-2α kiekis. Dėl to HIF-2α translokuojasi į ląstelių branduolius ir reguliuoja genų, susijusių su ląstelių proliferacija, angiogeneze bei naviko augimu, ekspresiją. Belzutifanas prisijungia prie HIF-2α, o hipoksijos ar sutrikusios VHL baltymo funkcijos sąlygomis belzutifanas blokuoja HIF-2α-HIF-1β sąveiką, tokiu būdu mažindamas HIF-2α veikiamų genų transkripciją ir raišką.

Farmakodinaminis poveikis

Pacientams buvo stebimas cirkuliuojančio eritropoetino (EPO) kiekis plazmoje, kaip farmakodinaminis HIF-2α slopinimo žymuo. Nustatyta, kad EPO kiekio sumažėjimas yra priklausomas nuo dozės / ekspozicijos bei jo mažėjimas stabilizavosi panašiam lygmenyje susidarant tokioms ekspozicijoms, kurios pasiekiamos skiriant didesnes nei 120 mg kartą per parą dozes. Didžiausia EPO supresija pasiekama po 2 savaičių trukmės nepertraukiamo belzutifano vartojimo (vidutinis procentinis kiekio sumažėjimas nuo pradinių reikšmių yra maždaug 60 %). Vidutinis EPO kiekis laipsniškai grįžo iki pradinių reikšmių po 12 gydymo savaičių.

Skiriant rekomenduojamą belzutifano dozę (po 120 mg kartą per parą), nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingo poveikio QTc intervalui.

Klinikinis veiksmingumas

Klinikinis tyrimas su išplitusia inkstų ląstelių karcinoma (ILK) sirgusiais suaugusiais pacientais
Belzutifano veiksmingumas buvo ištirtas atlikus atvirąjį, atsitiktinių imčių, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą, III fazės klinikinį tyrimą LITESPARK-005. Šio tyrimo metu buvo lyginamas belzutifano ir everolimuzo poveikis 746 pacientams, sirgusiems nerezekuotina, vietiškai išplitusia ar metastazavusia, šviesių ląstelių tipo ILK, kuri progresavo po gydymo PD-1/L1 imuninės patikros inhibitoriumi ir KEAF receptoriaus veikiančiais preparatais (pastarųjų vaistinių preparatų skiriant paeiliui ar kartu). Pacientams iki įtraukimo į tyrimą buvo galima skirti iki 3 gydymo schemų ir jiems privalėjo būti nustatytas išmatuojamas navikas pagal RECIST v1.1 kriterijus. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatyta hipoksija, aktyvių metastazių CNS ir kliniškai reikšminga širdies liga. Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems kartą per parą per burną buvo paskirta arba 120 mg belzutifano, arba 10 mg everolimuzo. Randomizacija buvo stratifikuojama pagal Tarptautinio metastazavusios ILK duomenų bazės konsorciūmą (angl. *International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC*) nustatytas rizikos kategorijas (palanki, lyginant su vidutine ir lyginant su prasta) bei pagal anksčiau skirtų KEAF receptoriaus veikiančių preparatų skaičių (1, lyginant su 2-3).

Radiologiniai tyrimai pacientams buvo atliekami 9-ąją savaitę po atsitiktinės atrankos datos, tuomet kas 8 savaites iki 49-osios savaitės ir vėliau kas 12 savaičių.

Tarp į LITESPARK-005 tyrimą įtrauktų 746 pacientų, 369 pacientams buvo skirtos dvi ar daugiau gydymo schemų, įskaitant gydymą PD-(L)1 inhibitoriumi ir bent dviem KEAF receptoriaus

veikiančiais preparatais. Šių pacientų pradinės savybės buvo tokios: amžiaus mediana 63 metai (intervalas: nuo 33 iki 82 metų), 40 % pacientų buvo 65 metų ir vyresni, o 11 % – 75 metų ir vyresni; 79 % pacientų buvo vyriškosios lyties; 78 % baltaodžiai, 12 % azijiečiai, 1 % juodaodžiai ar afrikiečių kilmės amerikiečiai; 42 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę įvertinta 0 balų, o 56 % – ECOG 1 balu. Pacientams anksčiau buvo skirtos tokios gydymo schemos: 17 % pacientų buvo gydyti 2 gydymo schemomis, 81 % – 3 gydymo schemomis, o 4 % pacientų anksčiau buvo skirtos 4 gydymo schemos. Pacientų pasiskirstymas pagal IMDC rizikos kategorijas buvo toks: 22 % – palanki, 66 % – vidutinė, o 12 % – prasta.

Pagrindinės tyrimo veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), įvertintas koduoto nepriklausomo centralizuoto vertinimo komiteto (angl. *Blinded Independent Central Review, BICR*) pagal RECIST v1.1 kriterijus, bei bendrasis išgyvenamumas (BI). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo objektyvaus atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė (AT), įvertinti BICR pagal RECIST v1.1 kriterijus.

Tyrimo metu atlikus iš anksto numatytą tarpinę duomenų analizę (stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 13,5 mėnesio [intervalas: 0,2-31,8 mėnesio]), bendrojoje tyrimo populiacijoje buvo nustatytas statistiškai reikšmingas IBLP (RS: 0,75 [95 % PI 0,63; 0,90], p reikšmė 0,00077) ir OAD (21,9 %, lyginant su 3,5 %, p reikšmė < 0,00001) rodmenų pagerėjimas pacientams, atsitiktine tvarka priskirtiems belzutifano vartojusiųjų grupei, lyginant su everolimuzo poveikiu.

3 lentelėje pateikiama LITESPARK-005 tyrimo metu nustatytų svarbiausių veiksmingumo vertinamųjų baigčių santrauka pacientų pogrupiui, kuriems buvo skirtos dvi ar daugiau gydymo schemų, įskaitant gydymą PD-(L)1 inhibitoriumi ir bent dviem KEAF receptorių veikiančiais preparatais. IBLP ir BI rodmenų *Kaplan-Meier* kreivės pateiktos 1 ir 2 pav.

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatai LITESPARK-005 tyrimo duomenimis pacientams, kuriems buvo skirtos dvi ar daugiau gydymo schemų, įskaitant gydymą PD-(L)1 inhibitoriumi ir bent dviem KEAF receptorių veikiančiais preparatais

Vertinamoji baigtis	Belzutifanas n = 187	Everolimuzas n = 182
IBLP*		
Atvejų skaičius, n (%)	127 (67,9 %)	130 (71,4 %)
IBLP mediana†, mėn. (95 % PI)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
Rizikos santykis‡ (95 % PI)	0,73 (0,57; 0,94)	
BI¶		
Atvejų skaičius, n (%)	128 (68,1 %)	125 (68,7 %)
BI mediana†, mėn. (95 % PI)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
Rizikos santykis‡ (95 % PI)	0,94 (0,74; 1,21)	
OAD*, % (95 % PI)	24,1 % (18,1; 30,8)	3,3 % (1,2; 7,0)
Visiškas atsakas, n (%)	5 (2,7 %)	0 (0 %)
Dalinis atsakas, n (%)	40 (21,4 %)	6 (3,3 %)
Atsako trukmė*		
Mediana, mėn. (intervalas)	NP (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

* Remiantis pirmąja iš anksto numatyta tarpine duomenų analize (stebėjimo laikotarpio trukmės mediana 13,2 mėnesio) bei BICR vertinimu.

† Remiantis koreguotų duomenų ribinių įverčių (*Kaplan-Meier*) metodu.

‡ Remiantis *Cox* regresijos modeliu.

¶ Remiantis galutine duomenų analize (stebėjimo laikotarpio trukmės mediana 18,9 mėnesio).

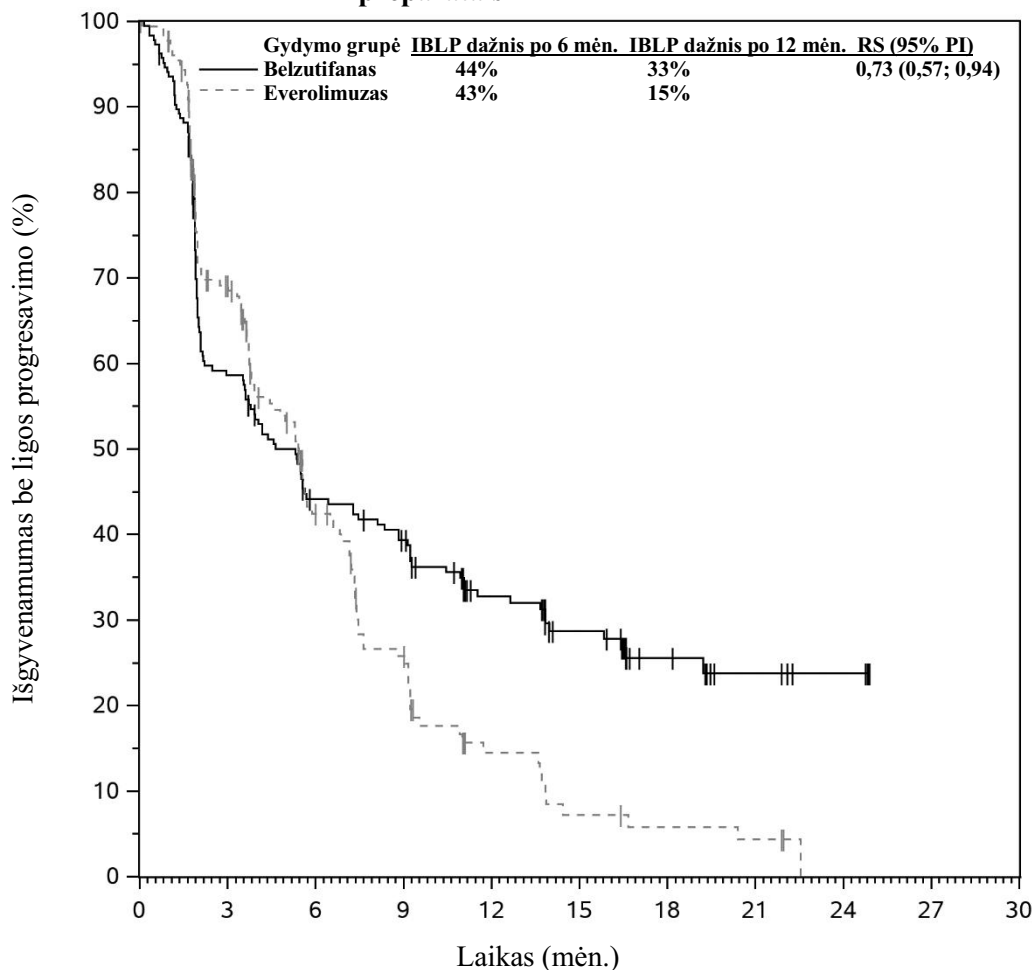
+ Nurodo tebesitęsiantį atsaką.

NP – nepasiekta.

LITESPARK-005 tyrimo duomenimis, pacientų pogrupyje, kuriems buvo skirtos dvi ar daugiau gydymo schemų, įskaitant gydymą PD-(L)1 inhibitoriumi ir bent dviem KEAF receptorių veikiančiais preparatais, laiko iki atsako pasireiškimo pradžios mediana buvo 3,7 mėnesio

(intervalas: 1,7-16,6) belzutifano vartojusiųjų grupėje ir 3,0 mėnesio (intervalas: 1,8-5,4) everolimuzo grupėje (stebėjimo laikotarpio trukmės mediana 13,5 mėnesio).

1 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivės pagal tiriamąsias grupes LITESPARK-005 tyrimo duomenimis pacientams, kuriems buvo skirtos dvi ar daugiau gydymo schemų, įskaitant gydymą PD-(L)1 inhibitoriumi ir bent dviem KEAF receptorių veikiančiais preparatais*

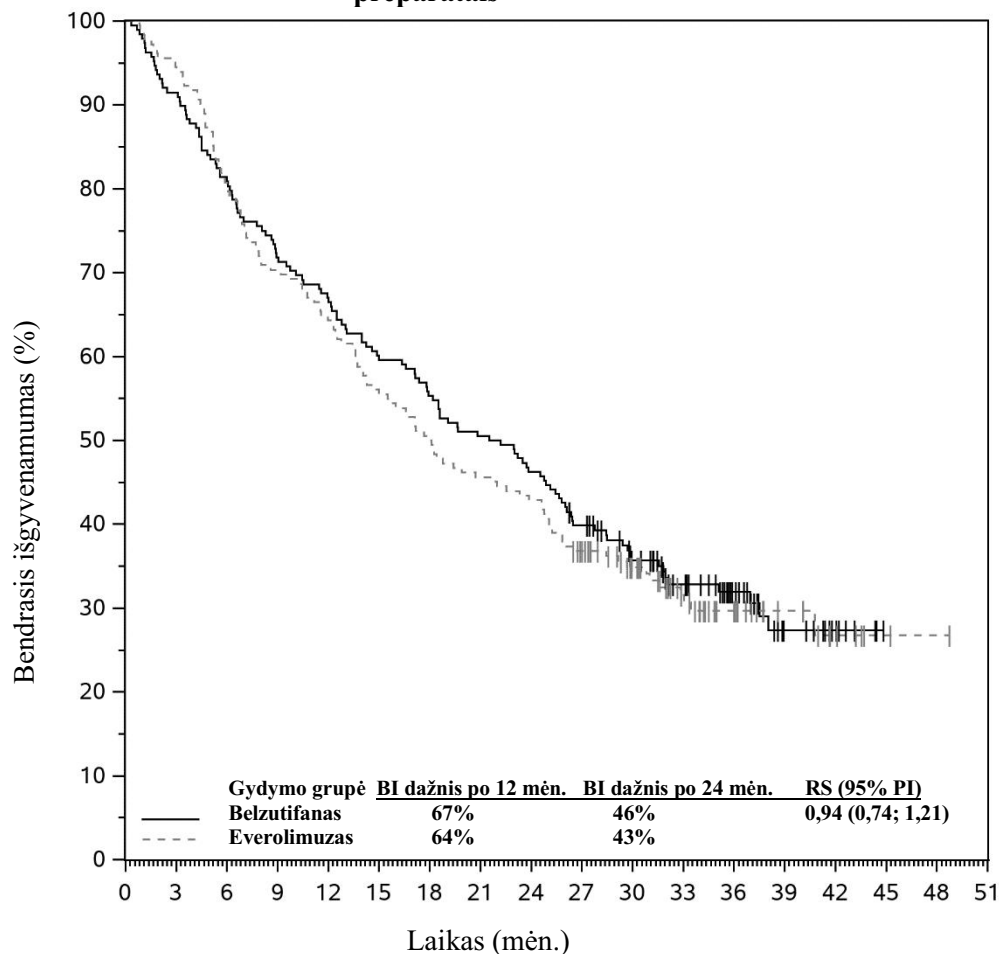


Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

Belzutifanas	187	104	74	64	43	30	15	8	5	0	0
Everolimuzas	182	107	54	30	12	6	4	3	0	0	0

* Stebėjimo laikotarpio trukmės mediana 13,2 mėnesio.

2 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivės pagal tiriamąsias grupes LITESPARK-005 tyrimo duomenimis pacientams, kuriems buvo skirtos dvi ar daugiau gydymo schemų, įskaitant gydymą PD-(L)1 inhibitoriumi ir bent dviem KEAF receptorių veikiančiais preparatais*



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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

* Stebėjimo laikotarpio trukmės mediana 18,9 mėnesio.

Klinikinis tyrimas su fon Hipelio-Lindau (von Hippel-Lindau (VHL)) liga susijusiais navikais sirgusiais suaugusiais pacientais

Belzutifano veiksmingumas buvo ištirtas atlikus atvirąjį, II fazės klinikinį tyrimą LITESPARK-004 su 61 pacientu, sirgusiu VHL liga. Į tyrimą įtrauktiems pacientams buvo nustatytas bent vienas inkstuose esantis išmatuojamas solidinis navikas (apibrėžtas pagal RECIST v1.1 kriterijus), o pacientams nereikėjo neatidėliotino chirurginio gydymo. Pacientams taip pat galėjo būti kitų su VHL liga susijusių navikų, tokių kaip CNS hemangioblastomų ir kNEN. Pacientams buvo skiriama 120 mg belzutifano dozė kartą per parą. Radiologiniai tyrimai pacientams buvo atliekami maždaug po 12 savaičių nuo gydymo pradžios ir vėliau kas 12 savaičių. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo arba netoleruojamo toksinio poveikio pasireiškimo. Į tyrimą buvo įtraukiami tik tie pacientai, kurių funkcinė būklė pagal ECOG skalę įvertinta 0 arba 1 balu. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatyta bet kurių metastazinės ligos (ILK arba kitų su VHL liga susijusių navikų) duomenų, kuriems reikėjo neatidėliotinos chirurginės intervencijos naviko gydymui, kuriems per paskutiniąsias 4 savaites iki įtraukimo į tyrimą buvo atlikta bet kokių didelių chirurginių procedūrų, kuriems per paskutiniuosius 6 mėnesius iki tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios buvo bet kokių didžiųjų širdies ir kraujagyslių sutrikimų arba kuriems anksčiau buvo skirtas sisteminio poveikio gydymas dėl su VHL liga susijusios ILK.

Į LITESPARK-004 tyrimą įtraukto 61 paciento tiriamosios populiacijos savybės buvo tokios: amžiaus mediana 41 metai, 3,3 % pacientų buvo 65 metų ir vyresni; 52,5 % pacientų buvo vyriškosios lyties;

90,2 % baltaodžiai; 82,0 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę įvertinta 0 balu, o 16,4 % – ECOG 1 balu. Septyniiasdešimt septyniems procentams pacientų anksčiau buvo atliktos ILK chirurginės procedūros. Kiti pacientams nustatyti su VHL liga susiję navikai buvo tokie: kasos navikai (100,0 %), iš kurių 36,1 % buvo kasos neuroendokrininiai navikai, CNS hemangioblastomos (82,0 %) ir tinklainės angiomos (19,7 %).

Pagrindinė tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis gydant su VHL liga susijusią ILK buvo OAD rodmuo, išmatuotas radiologiniais tyrimais pagal RECIST v1.1 kriterijus bei įvertintas centralizuoto nepriklausomo peržiūros komiteto (angl. *Central independent review committee, IRC*). Papildomos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo atsako trukmė (AT) ir laikas iki atsako pasireiškimo pradžios. OAD ir AT rodmenys kitais su VHL liga susijusiais navikais sirgusiems pacientams buvo vertinami kaip antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys.

4 lentelėje pateikiama LITESPARK-004 tyrimo metu nustatytų veiksmingumo rezultatų santrauka su VHL liga susijusia ILK sirgusiems pacientams, remiantis tarpine duomenų analize, kai stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 49,7 mėnesio.

4 lentelė. Veiksmingumo rezultatai su VHL liga susijusia ILK sirgusiems pacientams LITESPARK-004 tyrimo duomenimis

Vertinamoji baigtis	Belzutifanas n = 61
OAD* , % (95 % PI)	67,2 % (54,0; 78,7)
Visiškas atsakas	11,5 %
Dalinis atsakas	55,7 %
Atsako trukmė†	
Mediana, mėn. (intervalas)	NP (8,6+; 44,4+)
Pacientų dalis (%), kuriems nustatytas ≥ 12 mėnesių trukmės atsakas	100,0 %
Laikas iki atsako pasireiškimo	
Mediana, mėn. (intervalas)	11,1 (2,7; 41,2)

Veiksmingumo duomenys, kai stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 49,7 mėnesio (analizuoti iki 2023 m. balandžio 3 d. gauti duomenys).

* Atsakas: kaip geriausias objektyvus atsakas buvo įvertintas patvirtintas visiškas atsakas arba dalinis atsakas.

† Remiantis apskaičiavimais *Kaplan-Meier* metodu.

+ Nurodo tebesitęsiantį atsaką.

NP – nepasiekta.

Veiksmingumo vertinamosios baigtys gydant kitus su VHL liga susijusius navikus buvo OAD ir AT rodmenys, įvertinti IRC pagal RECIST v1.1 kriterijus. Šie rezultatai pateikiami 5 lentelėje.

5 lentelė. Belzutifano veiksmingumo rezultatai kitais su VHL liga susijusiais navikais sirgusiems pacientams

	Belzutifanas n = 61	
Vertinamoji baigtis	Pacientai su išmatuojama CNS hemangioblastoma n = 50	Pacientai su išmatuojamais kasos neuroendokrininiais navikais n = 22
OAD* , % (95 % PI)	48 % (33,7; 62,6)	90,9 % (70,8; 98,9)
Visiškas atsakas	8,0 %	50,0 %
Dalinis atsakas	40,0 %	40,9 %

Atsako trukmė [†]		
Mediana, mėn. (intervalas)	NP (0,0+; 47,5+)	NP (11,0+; 48,3+)
Pacientų dalis (%), kuriems nustatytas ≥ 12 mėnesių trukmės atsakas	95,5 %	100,0 %

Veiksmingumo duomenys, kai stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 49,7 mėnesio (analizuoti iki 2023 m. balandžio 3 d. gauti duomenys).

* Atsakas: kaip geriausiasis objektyvus atsakas buvo įvertintas patvirtintas visiškas atsakas arba dalinis atsakas.

[†] Remiantis apskaičiavimais *Kaplan-Meier* metodu.

+ Nurodo tebesitęsiantį atsaką.

NP – nepasiekta.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti WELIREG tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis inkstų piktybinių navikų ir VHL ligos indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nustatyta, kad belzutifano farmakokinetinės savybės yra panašios sveikiems asmenims ir pacientams, sergantiems solidiniais navikais, įskaitant išplitusią ILK. Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) analizės duomenimis, pacientams skiriant po 120 mg belzutifano dozę ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai imituojamieji geometriniai rodmenų vidurkiai (variabilumo koeficientai, CV %) yra tokie: C_{max} – 1,5 mkg/ml (46 %), o $AUC_{0-24 \text{ val.}}$ – 20,8 mkg•h/ml (64 %). Pusiausvyrinė apykaita pasiekama po maždaug 3 dienų.

Absorbcija

Suvartojus vienkartinę 120 mg belzutifano dozę per burną, didžiausia belzutifano koncentracija plazmoje (T_{max} rodmenų mediana) susidaro po 1-2 valandų nuo dozės vartojimo.

Maisto įtaka

Daug riebalų turintis ir labai kaloringas maistas sulėtino didžiausios belzutifano koncentracijos plazmoje susidarymą maždaug 2 valandomis, tačiau tai neturėjo jokios įtakos vaistinio preparato ekspozicijai (AUC). Po daug riebalų turinčio ir labai kaloringo maisto vartojimo nedaug sumažėjo C_{max} rodmuo (24 %), tačiau tai nebuvo kliniškai reikšmingas skirtumas. Taigi, belzutifano galima vartoti neatsižvelgiant į maistą.

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos FK analizės duomenimis, vidutinis (CV %) pasiskirstymo tūris yra 120 litrų (28,2 %). Belzutifano prisijungimo prie plazmos baltymų rodmuo yra 45 %. Belzutifano koncentracijų kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,88.

Biotransformacija

Belzutifaną daugiausia metabolizuoja UGT2B17 ir CYP2C19 fermentai, o mažiau – CYP3A4 fermentas. Tiek UGT2B17, tiek ir CYP2C19 būdingas genetinis polimorfizmas (žr. toliau poskyrį „Ypatingos populiacijos“ – „Pacientai, kurių organizmuose yra prastas tiek UGT2B17, tiek ir CYP2C19 fermentų veikiamas metabolizmas“).

In vitro tyrimų metu nustatyta vaistinių preparatų sąveika

Belzutifanas yra UGT2B17, CYP2C19 ir CYP3A4 substratas. Aktyvus pernešimas nėra svarbus belzutifano pasiskirstymui. Belzutifanas nėra CYP fermentų, UGT fermentų bei pernašos baltymų inhibitorius, išskyrus MATE2-K ir galimai MATE1 nešiklius. Belzutifanas neindukuoja CYP1A2 fermentų, tačiau belzutifanas indukuoja CYP2B6, CYP2C8 ir CYP3A4 fermentus nuo koncentracijos priklausomu būdu (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Remiantis populiacijos FK analizės duomenimis, vidutinis (CV %) klirensas yra 5,89 litro per valandą (60,6 %), vidutinis pusinės eliminacijos laikotarpis yra maždaug 14 valandų.

Radioaktyviuoju izotopu žymėto belzutifano paskyrus per burną sveikiems savanoriams asmenims nustatyta, kad maždaug 49,6 % dozės išsiskyrė su šlapimu, o 51,7 % – su išmatomis (daugiausia neaktyvių metabolitų pavidalu). Maždaug 6 % dozės buvo nustatyta šlapime nepakitusios pirminės medžiagos pavidalu.

Tiesinis pobūdis

Plazmos C_{max} ir AUC rodmenys didėjo proporcingai dozei nuo 40 mg iki 120 mg dozių ribose.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, belzutifano skiriant sveikiems tiriamiesiems asmenims ir vėžiu sergantiems pacientams, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų vidutinės belzutifano ekspozicijos skirtumų tarp asmenų, kurių inkstų funkcija buvo normali, ir tų, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (įvertintas apskaičiuotu glomerulų filtracijos greičiu [aGFG]). Atlikus specifinį farmakokinetinių savybių tyrimą nustatyta, kad pacientams, kuriems buvo galutinės stadijos inkstų liga, belzutifano ekspozicija (AUC_{0-INF}) prieš hemodializę ir po jos atitinkamai sumažėjo 6 % ir padidėjo 14 % (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, belzutifano skiriant sveikiems tiriamiesiems asmenims ir vėžiu sergantiems pacientams, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų vidutinės belzutifano ekspozicijos skirtumų tarp asmenų, kurių kepenų funkcija buvo normali (bendrojo bilirubino koncentracija ir AST aktyvumas $\leq$ VNR), ir tų, kuriems buvo nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino koncentracija $\leq$ VNR ir AST aktyvumas $>$ VNR arba bendrojo bilirubino koncentracija nuo > 1 iki $1,5 \times$ VNR ir bet koks AST aktyvumas). Atlikus specifinį farmakokinetinių savybių tyrimą nustatyta, kad pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* B klasės), belzutifano ekspozicija (AUC_{0-INF}) padidėjo 52 %. Vaistinio preparato poveikis pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neištirtas (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kurių organizmuose yra prastas tiek UGT2B17, tiek ir CYP2C19 fermentų veikiamas metabolizmas

Pacientams, kurių organizmuose yra prastas tiek UGT2B17, tiek ir CYP2C19 fermentų veikiamas metabolizmas, belzutifano ekspozicijos yra didesnės, todėl jiems gali padidėti belzutifano sukeliamų nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas, o pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Belzutifaną daugiausia metabolizuoja UGT2B17 ir CYP2C19 fermentai. Šių fermentų aktyvumas skiriasi asmenims su skirtingais genetiniais variantais, ir tai gali turėti įtakos belzutifano koncentracijai. Vertinama, kad prastas metabolizmas yra tiems asmenims, kurių organizmuose yra nedidelis fermentų aktyvumas arba jo visai nėra. Pacientams, kurių organizmuose yra prastas tiek UGT2B17, tiek ir CYP2C19 fermentų veikiamas metabolizmas, svarbiausias eliminacijos būdas gali būti CYP3A4 veikiamas metabolizmas.

Prastas UGT2B17 veikiamas metabolizmas nustatomas maždaug 15 % europidų, 11 % Lotynų amerikiečių, 6 % afrikiečių kilmės amerikiečių, 38 % Pietų azijiečių ir 69 % Rytų azijiečių. Prastas CYP2C19 veikiamas metabolizmas nustatomas maždaug 2 % europidų, 1 % Lotynų amerikiečių, 5 % afrikiečių kilmės amerikiečių, 8 % Pietų azijiečių ir 13 % Rytų azijiečių. Prastas tiek UGT2B17, tiek ir CYP2C19 veikiamas metabolizmas nustatomas maždaug 0,4 % europidų, 0,1 % Lotynų amerikiečių, 0,3 % afrikiečių kilmės amerikiečių, 3 % Pietų azijiečių ir 9 % Rytų azijiečių. Japonų populiacijoje tikėtinas prasto UGT2B17, CYP2C19 bei tiek UGT2B17, tiek ir CYP2C19 veikiamo metabolizmo dažnis yra atitinkamai maždaug 77 %, 19 % ir 15 %. Jungtinių Valstijų populiacijoje tikėtinas prasto UGT2B17, CYP2C19 bei tiek UGT2B17, tiek ir CYP2C19 veikiamo metabolizmo dažnis yra atitinkamai maždaug 16 %, 3 % ir 0,5 %, remiantis nustatytais didžiųjų rasinių ar etninių grupių proporcijomis, sudarančiomis JAV populiaciją.

Prasto CYP2C19 ir UGT2B17 veikiamo metabolizmo įtaka belzutifano ekspozicijai buvo įvertinta atlikus populiacijos FK duomenų analizę. Remiantis populiacijos FK duomenų modeliavimu tikėtina, kad pacientams, kurių organizmuose yra prastas CYP2C19, UGT2B17 arba tiek UGT2B17, tiek ir CYP2C19 veikiamas metabolizmas, yra atitinkamai 1,3 karto, 2,7 karto arba 3,3 karto didesnės ekspozicijos (pusiausvyrinės apykaitos AUC_{0-24 val.} rodmenys), lyginant su tipiniam etaloniniam pacientui (kuriam yra intensyvus UGT2B17 veikiamas metabolizmas, intensyvus ar vidutinis CYP2C19 veikiamas metabolizmas) nustatyta ekspozicija, susidarančia skiriant rekomenduojamą dozę. Remiantis veiksmingumo ir saugumo duomenų ekspozicijos-atsako analizės rezultatais bei naudos ir rizikos santykio ypatumais, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Amžiaus, lyties, etninės grupės, rasės ir kūno svorio įtaka

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, amžius (intervalas: nuo 19 iki 90 metų), lytis, etninė grupė, rasė ir kūno svoris (intervalas: nuo 42,1 iki 166 kg) neturi kliniškai reikšmingos įtakos belzutifano farmakokinetikai. Gali būti nustatoma ekspozicijos skirtumų įvairių rasių pacientams dėl skirtingo metabolizuojančių fermentų aktyvumo dažnio (žr. poskyrį „Ypatingos populiacijos“ – „*Pacientai, kurių organizmuose yra prastas tiek UGT2B17, tiek ir CYP2C19 fermentų veikiamas metabolizmas*“).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Su žiurkėmis ir šunimis atliktų iki 3 mėnesių trukmės kartotinių peroralinių dozių toksiškumo tyrimų duomenimis, buvo nustatyta anemijos atvejų skiriant visas tirtas dozes, įskaitant tuomet, kai susidariusios ekspozicijos buvo mažesnės nei žmonėms susidaranti ekspozicija. Nors anemija buvo grįžtama, tai yra žmonėms svarbus radinys.

Kancerogeniškumas

Atliktas 26 savaičių trukmės belzutifano kancerogeniškumo tyrimas su transgeninėmis rasH2 pelėmis, skiriant iki 600 mg/kg kūno svorio per parą dozes, kurios atitiko iki 28 kartų didesnes ekspozicijas nei žmonėms susidaranti ekspozicija vartojant registruotą vaistinio preparato dozę. Šio tyrimo metu visų dozių grupėse nebuvo pastebėta jokių su belzutifano poveikiu susijusių neoplastinių darinių ir nebuvo nustatyta jokios kancerogeninio poveikio rizikos.

Mutageniškumas

Nebuvo nustatyta genotoksinio belzutifano poveikio, atlikus *in vitro* bakterijų mutagenezės ir mikrobranduolių tyrimus bei *in vivo* mikrobranduolių tyrimą žiurkėms, kai susidariusios ekspozicijos 1,7 karto viršijo žmonėms susidarantią ekspoziciją.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Belzutifano poveikio vislumui tyrimų neatlikta. Su žiurkėmis atlikto 3 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimo duomenimis, buvo nustatyta negrįžtamų sėklidžių atrofijos ar degeneracijos bei oligospermijos atvejų, kai susidariusios ekspozicijos buvo mažesnės nei žmonėms susidaranti ekspozicija vartojant rekomenduojamą 120 mg paros dozę. Tyrimų su šunimis metu nebuvo nustatyta toksinio poveikio sėklidėms, kai susidariusi ekspozicija buvo panaši į žmonėms susidarantią ekspoziciją. Nei su žiurkėmis, nei su šunimis atliktų 3 mėnesių trukmės toksiškumo tyrimų metu nebuvo nustatyta toksinio poveikio patelių reprodukcijos organams požymių, tačiau HIF-2 α funkciškai svarbus pelių gimdoje embriono implantacijos bei nėštumo vystymosi metu. Belzutifano sukeltas HIF-2 α slopinimas gali trikdyti embriono implantaciją ir tokiu būdu sutrikdyti patelių visumą. Su žiurkėmis atlikto poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimo duomenimis, belzutifano skiriant organogenezės laikotarpiu nustatyta iki 100 % embrionų ir vaisių žūčių, sumažėjęs vaisių kūno svoris ir vaisiaus skeleto apsigimimų, kai susidariusios ekspozicijos buvo panašios ar mažesnės nei žmonėms susidaranti ekspozicija vartojant rekomenduojamą 120 mg paros dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Hipromeliozės acetatas sukcinatas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Manitolis (E421)
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E551)
Magnio stearatas (E470b)

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (E1521)
Talkas (E553b)
Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio / aliuminio lizdinės plokštelės.
Pakuotėje yra 90 (3 dėžutės po 30 tablečių) plėvele dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1893/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2025 m. vasario 12 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš WELIREG pateikiant į rinką kiekvienoje valstybėje narėje registruotojas turi su nacionaline kompetentinga institucija suderinti vadovo sveikatos priežiūros specialistams turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos ir platinimo būdus bei kitus saugumo užtikrinimo priemonių aspektus. Pakuotėje pateikiama pacientės kortelė.

Saugumo užtikrinimo priemonės skirtos informuoti apie tinkamas kontracepcijos priemones, skirtas belzutifano vartojančioms pacientėms apsisaugoti nuo nėštumo.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kur tiekiamas WELIREG, visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie galimai skirs WELIREG, bei vaisingoms pacientėms, kurios

galimai vartos šio vaistinio preparato, būtų prieinama arba jiems būtų pateikta toliau nurodyta mokomoji medžiaga:

- Vadovas sveikatos priežiūros specialistui
- Pacientės kortelė

Sveikatos priežiūros specialistui skirta mokomoji medžiaga:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Vadovas sveikatos priežiūros specialistui

Vadovas sveikatos priežiūros specialistui

- Belzutifanas gali sukelti kenksmingą poveikį embrionui ir vaisiui, įskaitant vaisiaus žūtį, jei jo skiriama nėščioms moterims.
- Belzutifano draudžiama skirti su fon Hipelio-Lindau (*von Hippel-Lindau* (VHL)) liga susijusiais navikais sergančioms nėščioms pacientėms gydyti.
- Belzutifano negalima vartoti nėštumo metu inkstų ląstelių karcinoma sergančioms moterims, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti belzutifanu.
- Išsami informacija apie tai, kaip sumažinti galimą vaistinio preparato ekspozicijos vaisingoms moterims nėštumo metu riziką, pateikiama toliau:
 - prieš pradedant gydymą belzutifanu reikia atlikti nėštumo nustatymo testą;
 - vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo belzutifanu metu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios vaistinio preparato dozės vartojimo;
 - pacientei reikia paaiškinti, kad belzutifano vartojimas gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Todėl jos turi naudoti ne hormoninį kontracepcijos metodą arba jų partneriai turi naudoti prezervatyvus;
 - prieš pradedant gydymą belzutifanu vaisingoms moterims reikia nurodyti galimą kenksmingo poveikio embrionui ir vaisiui riziką bei tinkamą kontracepcijos metodų naudojimo poreikį.
- Būtinybė nutraukti gydymą belzutifanu, jeigu moteris planuoja nėštumą arba pastoja.
- Pakuotėje pateikiama pacientės kortelė. Prieš paskirdamas gydymą sveikatos priežiūros specialistas turi informuoti kiekvieną vaisingą moterį apie pacientės kortelės paskirtį.

Pacientės kortelė

- Belzutifanas nėštumo metu neturi būti vartojamas, kadangi šis vaistas gali sukelti kenksmingą poveikį vaisiui, įskaitant vaisiaus žūtį, jei vartojamas nėštumo metu.
- Išsami informacija apie tai, kaip sumažinti galimą vaisto vartojimo nėštumo metu keliamą riziką, pateikiama toliau:
 - prieš pradedant gydymą belzutifanu reikia atlikti nėštumo nustatymo testą;
 - vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo belzutifanu metu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios vaisto dozės vartojimo;
 - belzutifano vartojimas gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Todėl pacientės turi naudoti ne hormoninį kontracepcijos metodą arba jų partneriai turi naudoti prezervatyvus;
 - jeigu gydymosi belzutifanu metu pacientė pastoja, ji turi nedelsdama kreiptis į gydytoją.
- Belzutifano paskyrusio gydytojo kontaktiniai duomenys.
- Vaisingoms moterims turi būti nurodyta pasitarti su sveikatos priežiūros specialistu apie tinkamas kontracepcijos priemones belzutifano vartojimo laikotarpiu.
- Pacientėms turi būti nurodyta, kad papildoma informacija apie belzutifano saugumo savybes pateikiama pakuotės lapelyje.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti belzutifano monoterapijos veiksmingumą ir saugumą skiriant suaugusiems pacientams gydyti, kuriems nustatyta fon Hipelio-Lindau (<i>von Hippel-Lindau</i>) liga, kuriems reikia gydymo dėl su šia liga susijusių, lokalizuotų inkstų ląstelių karcinomos (ILK), centrinės nervų sistemos (CNS) hemangioblastomų arba kasos neuroendokrininių navikų (kNEN) bei kuriems netinkamos vietinės gydymo procedūros, registruotojas turi pateikti galutinius tebevykstančio tyrimo MK-6482-004, t. y. atvirojo II fazės vienos grupės tyrimo, skirto išsamiau įvertinti ilgalaikio belzutifano veiksmingumo ir saugumo duomenis gydant su fon Hipelio-Lindau (<i>von Hippel-Lindau</i>) liga susijusia inkstų ląstelių karcinoma sergančius pacientus, rezultatus.	2027 m. I ketvirtis
Siekiant patvirtinti belzutifano monoterapijos veiksmingumą ir saugumą skiriant suaugusiems pacientams gydyti, kuriems nustatyta von Hippel-Lindau liga, kuriems reikia gydymo dėl su šia liga susijusių, lokalizuotų ILK, CNS hemangioblastomų arba kNEN bei kuriems netinkamos vietinės gydymo procedūros, registruotojas turi pateikti veiksmingumo ir saugumo duomenis bent 64 pacientams su bent 24 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpio duomenimis iš tebevykstančio tyrimo MK-6482-015 B1 kohortos, t. y. nekontroliuojamo II fazės tyrimo, skirto įvertinti belzutifano veiksmingumą ir saugumą su fon Hipelio-Lindau (<i>von Hippel-Lindau</i>) liga susijusiais navikais sergantiems pacientams, kuriems nustatytas bent 1 išmatuojamas navikas (ILK, kNEN arba feochromocitoma ar paraganglioma (PPGL)).	2027 m. I ketvirtis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ – ĮSKAITANT MĖLYNAJĄ LANGELĮ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

WELIREG 40 mg plėvele dengtos tabletės
belzutifanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg belzutifano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės
90 (3 x 30) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/24/1893/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

WELIREG 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
VIDINĖ DĖŽUTĖ – BE MĖLYNOJO LANGELIO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

WELIREG 40 mg plėvele dengtos tabletės
belzutifanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg belzutifano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1893/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

WELIREG 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

WELIREG 40 mg tabletės
belzutifanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pacientės kortelė

Svarbi informacija pastoti galinčioms pacientėms

WELIREG (belzutifanas)

[Piktograma]

WELIREG vartojimo metu Jums negalima pastoti.

Jeigu esate nėščia:

- Draudžiama vartoti WELIREG fon Hipelio-Lindau (*von Hippel-Lindau*) ligai gydyti.
 - Pasitarkite su gydytoju dėl WELIREG vartojimo skiriant gydymą nuo inkstų ląstelių karcinomos.
- WELIREG gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui ir sukelti persileidimą.
- Prieš Jums paskiriant gydymą WELIREG ir gydymo metu nedelsdama pasakykite gydytojui, jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, pastojote arba ketinate pastoti.
- Gydytojas nurodys atlikti nėštumo testą prieš Jums pradedant vartoti WELIREG.

Kontracepcijos (apsisaugojimo nuo nėštumo) priemonės

- Hormoninės apsisaugojimo nuo nėštumo priemonės, tokios kaip geriamieji kontraceptiniai vaistai, injekcijos arba transderminiai pleistrai, gali tinkamai neveikti, kol kartu vartojate WELIREG;
- Siekiant apsisaugoti nuo nėštumo turite naudoti veiksmingas ne hormonines kontraceptines priemones arba Jūsų partneris turi naudoti prezervatyvus. Tai reikia daryti, kol vartojate WELIREG ir dar bent 1 savaitę nuo paskutinės šio vaisto dozės vartojimo.
- Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku dėl Jums tinkamų apsisaugojimo nuo nėštumo metodų.

Atidžiai perskaitykite pakuotės lapelį, kuriame pateikiama daugiau informacijos.

Svarbūs kontaktiniai duomenys

Jūsų vardas ir pavardė: _____

Gydytojo vardas ir pavardė: _____

Gydytojo darbo telefono Nr.: _____

[MSD logotipas]

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

WELIREG 40 mg plėvele dengtos tabletės belzutifanas (*belzutifanum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Pakuotėje taip pat pateikiama pacientės kortelė, kuri skirta pastoti galinčioms moterims. Prašytume perskaityti šią kortelę, kadangi joje pateikiama svarbi saugumo informacija, apie kurią privalote žinoti prieš pradėdami vartoti WELIREG ir gydymosi šiuo vaistu metu.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra WELIREG ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant WELIREG
3. Kaip vartoti WELIREG
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti WELIREG
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra WELIREG ir kam jis vartojamas

WELIREG yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos belzutifano.

WELIREG skirtas gydyti suaugusius pacientus, kuriems yra:

- tam tikro tipo inkstų vėžys, vadinamas šviesių ląstelių tipo inkstų ląstelių karcinoma (ILK). Vaistas vartojamas tuomet, kai vėžys išplito po ankstesnio gydymo, veikiančio imuninę sistemą (PD-1 ar PD-L1 inhibitoriumi) ir vėžio kraujagysles (kraujagyslių endotelio augimo faktorių [KEAF] veikiančiais vaistais);
- fon Hipelio-Lindau (*von Hippel-Lindau* (VHL)) liga (genetinė liga, dėl kurios tam tikrose organizmo srityse pradeda formuotis navikai ir cistos), kai reikia skirti gydymą dėl inkstų ląstelių karcinomos (ILK), galvos ir nugaros smegenų navikų, vadinamų centrinės nervų sistemos hemangioblastomomis, arba tam tikro kasos vėžio tipo, vadinamo kasos neuroendokrininiu naviku, bei kai pacientams netinka chirurginis gydymas arba kitokios vietinės gydymo procedūros.

Veiklioji WELIREG sudėtyje esanti medžiaga, belzutifanas, blokuoja baltymą, vadinamą hipoksijos sužadinamu faktoriumi 2 alfa (angl. *hypoxia-inducible factor 2 alpha*, *HIF-2α*). Šis baltymas padeda kontroliuoti ląstelių ir kraujagyslių, kurios gali būti svarbios navikų atsiradimui ir išplitimui organizme, augimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant WELIREG

WELIREG vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija belzutifanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu dėl to nesate tikri, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku;

- jeigu esate nėščia ir Jums reikia skirti gydymą nuo fon Hipelio-Lindau (*von Hippel-Lindau* (VHL)) ligos (žr. skyrių „Nėštumas“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti WELIREG:

- jeigu Jums yra kvėpavimo sutrikimų;
- jeigu Jums yra sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (mažakraujystė);
- jeigu sergate fon Hipelio-Lindau (*von Hippel-Lindau*) liga bei Jums nustatyta galvos ir nugaros smegenų navikų.

Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (mažakraujystė)

Gydymas WELIREG gali sukelti mažakraujystę (sumažėjusį raudonųjų kraujo ląstelių kiekį).

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškėtų bet kuris iš toliau nurodytų simptomų:

- dusulys,
- nuovargio pojūtis (nuovargis),
- galvos svaigimas,
- blyški oda.

Gydytojas stebės Jūsų būklę dėl mažakraujystės pasireiškimo prieš paskirdamas gydymą WELIREG ir gydymo metu. Jeigu Jums pasireiškėtų sunki mažakraujystė, gydytojas gali paskirti gydymą vaistais, kurie stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą (vadinamų eritropoezę stimuliuojančiais preparatais), ir (arba) kraujo perpylimus bei laikinai nutraukti WELIREG vartojimą, kol mažakraujystė išnyks, arba gali visam laikui nutraukti Jūsų gydymą WELIREG.

Sumažėjęs deguonies kiekis Jūsų kraujyje (hipoksija)

Gydymas WELIREG gali sukelti hipoksiją. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškėtų bet kuris iš toliau nurodytų simptomų:

- dusulys,
- pagreitėjęs pulsas,
- greitas kvėpavimas,
- melsva odos spalva aplink burną,
- negalėjimas kalbėti sakiniiais be papildomo įkvėpimo,
- neįprastas nuovargis,
- sumišimas.

Gydytojas stebės Jūsų būklę dėl hipoksijos pasireiškimo prieš paskirdamas gydymą WELIREG ir gydymo metu. Jeigu Jums pasireiškėtų sunki hipoksija, gydytojas gali paskirti gydymą deguonimi arba nutraukti WELIREG vartojimą. Gydymas WELIREG bus atnaujintas, skiriant mažesnę dozę. Jeigu hipoksija vėl pasikartotų, gydytojas visam laikui nutrauks gydymą WELIREG.

Kai kuriais atvejais, jeigu Jums pasireiškėtų labai sunki hipoksija, gydytojas gali visam laikui nutraukti gydymą WELIREG.

Kraujavimas į Jūsų galvos ir nugaros smegenis (kraujavimas į centrinę nervų sistemą)

Jeigu Jums nustatyta galvos ir (arba) nugaros smegenų navikų, skiriant gydymą WELIREG nuo fon Hipelio-Lindau (*von Hippel-Lindau*) ligos gali pasireikšti kraujavimas į Jūsų galvos ir nugaros smegenis. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškėtų kurių nors iš toliau nurodytų simptomų:

- stiprus galvos skausmas;
- sutrikęs regėjimas;
- stiprus mieguistumas;
- stiprus vienos kūno pusės silpnumas;
- nekoordinuoti raumenų judesiai;
- stiprus kaklo ar nugaros skausmas;

- sutrikęs skausmo, temperatūros ar lietimio jautimas.

Vaikams ir paaugliams

WELIREG nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams. Nėra žinoma, ar WELIREG yra saugus ir veiksmingas vartojant šiems pacientams.

Kiti vaistai ir WELIREG

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai reikalinga dėl to, kad WELIREG gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų poveikiui. Be to, kai kurie kiti kartu vartojami vaistai gali turėti įtakos WELIREG poveikiui. WELIREG gali turėti įtakos hormoninių kontraceptikų poveikiui. WELIREG vartojimo laikotarpiu ir dar bent 1 savaitę po paskutinės vaisto dozės vartojimo:

- turėtumėte naudoti veiksmingą ne hormoninį apsisaugojimo nuo nėštumo (kontracepcijos) metodą arba
- Jūsų partneris turi naudoti prezervatyvus.

Nėštumas

Draudžiama vartoti WELIREG fon Hipelio-Lindau (*von Hippel-Lindau*) ligai gydyti, jeigu esate nėščia.

Jeigu esate nėščia ir Jums reikia skirti gydymą nuo ILK, pasitarkite su gydytoju dėl WELIREG vartojimo.

WELIREG gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui ir gali sukelti persileidimą. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Gydytojas nurodys atlikti nėštumo testą prieš Jums pradedant vartoti WELIREG.

WELIREG vartojimo metu Jums negalima pastoti.

Jeigu esate pastoti galinti moteris:

- hormoninės apsisaugojimo nuo nėštumo priemonės, tokios kaip geriamieji kontraceptiniai vaistai, injekcijos arba transderminiai pleistrai, gali tinkamai neveikti, kol kartu vartojate WELIREG;
- kol vartojate WELIREG ir dar bent 1 savaitę nuo paskutinės šio vaisto dozės vartojimo, Jūs turėtumėte:
 - naudoti veiksmingas ne hormonines apsisaugojimo nuo nėštumo (kontraceptines) priemones arba
 - Jūsų partneris turėtų naudoti prezervatyvus.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku dėl Jums tinkamų apsisaugojimo nuo nėštumo metodų, kuriuos turėtumėte naudoti WELIREG vartojimo metu.

Vaisingumas

WELIREG gali sutrikdyti vyrų ir moterų vaisingumą, o tai gali paveikti Jūsų gebėjimą susilaukti vaikų. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu tai Jums yra aktualu.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu žindote kūdikį arba planuojate tai daryti.

Nežinoma, ar WELIREG išsiskiria į gydomų moterų pieną. Žindymo laikotarpiu vartojamas vaistas gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Jūs ir gydytojas kartu turėtumėte nuspręsti, ar Jūs vartosite WELIREG, ar Jūs žindysite kūdikį. Vaisto vartojimo metu žindyti negalima. Jeigu norite pradėti žindyti kūdikį, palaukite bent 1 savaitę nuo paskutinės WELIREG dozės vartojimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

WELIREG vartojimo metu galite jausti galvos svaigimą ar nuovargį. Jeigu jaučiate šiuos simptomus, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol svaigulio ar nuovargio pojūtis neišnyks.

WELIREG sudėtyje yra natrio

Šio vaisto plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti WELIREG

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokią vaisto dozę vartoti

- Rekomenduojama dozė yra 120 mg kartą per parą. Vartokite tris 40 mg tabletes kartą per parą, kasdien maždaug tuo pačiu metu.
- Gydytojas gali nurodyti sumažinti dozę arba laikinai ar net visam laikui nutraukti gydymą, jeigu WELIREG vartojimo metu Jums pasireikštų tam tikrų šalutinių reiškinių (žr. 4 skyrių).

Kaip vartoti vaisto

Tabletes nurykite nepažeistas – jų negalima dalyti. Nėra žinoma, ar šis vaistas veikia, kai vartojamos pažeistos tabletės.

WELIREG galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

Ką daryti pavartojus per didelę WELIREG dozę?

Jeigu pavartojote per daug tablečių, kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę.

Pamiršus pavartoti WELIREG

Pamiršus pavartoti WELIREG dozę, vartokite pamirštąją dozę kaip galima greičiau prisiminus tą pačią dieną. Kitą WELIREG dozę vartokite įprastai kitą dieną.

Jeigu pavartojus WELIREG pasireiškia vėmimas, kitos dozės nevartokite. Kitą WELIREG dozę vartokite įprastai kitą dieną.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

WELIREG gali sukelti toliau nurodytą šalutinį poveikį, kuris gali būti sunkus (žr. 2 skyrių):

- sumažėjusį raudonųjų kraujo ląstelių kiekį (mažakraujystę [anemiją]) (labai dažnai, gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- sumažėjusį deguonies kiekį Jūsų kraujyje (hipoksiją) (labai dažnai, gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- apsunkintą kvėpavimą (dusulį) (labai dažnai, gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).

Pasakykite gydytojui, jeigu patiriate bet kurį iš toliau nurodytų simptomų:

- nuovargio pojūtį (nuovargį);
- blyškią odą;
- dusulį;
- apsunkintą kvėpavimą;
- krūtinės ląstos skausmą;
- greitą širdies plakimą;
- arba galvos svaigimą.

Jeigu Jūsų kraujyje bus per mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, Jums gali reikėti perpilti kraują. Jeigu Jūsų kraujyje bus per mažas deguonies kiekis, Jums gali reikėti papildomo gydymo deguonimi.

Prieš paskirdamas gydymą WELIREG ir šio vaisto vartojimo metu gydytojas Jums paskirs atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų patikrinti raudonųjų kraujo ląstelių kiekį ir išmatuoti deguonies kiekį Jūsų kraujyje.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nuovargio pojūtis (nuovargis);
- galvos svaigimo pojūtis;
- šleikštulio pojūtis (pykinimas);
- kraujavimas (įskaitant kraujavimą į Jūsų galvos ir nugaros smegenis, jeigu Jums yra su fon Hipelio-Lindau (*von Hippel-Lindau*) liga susijusių centrinės nervų sistemos hemangioblastomų).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėjęs kūno svoris.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu pastebėtumėte bet kurį iš anksčiau nurodytų šalutinių reiškinių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti WELIREG

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus, kad pakuotė pažeista arba yra sugadinimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

WELIREG sudėtis

- * Veiklioji medžiaga yra belzutifanas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg belzutifano.
- * Pagalbinės medžiagos yra kroskarmeliozės natrio druska (E468) (žr. 2 skyriaus poskyrį „WELIREG sudėtyje yra natrio“), hipromeliozės acetatas sukcinatas, magnio stearatas (E470b), manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė (E460) ir bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551). Tabletės plėvelėje yra indigokarmino aliuminio dažalas (E132), makrogolis (E1521), polivinilo alkoholis (E1203), talkas (E553b) ir titano dioksidas (E171).

WELIREG išvaizda ir kiekis pakuotėje

WELIREG yra mėlynos spalvos, ovali plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „177“, o kita pusė yra lygi. WELIREG tiekiamas aliuminio / aliuminio lizdinėse plokštelėse. Kiekvienoje pakuotėje yra 90 (trys dėžutės po 30) plėvele dengtų tablečių.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.