

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

WELIREG 40 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' belzutifan.
Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).
Pillola blu, ovali, madwar 13×8 mm, imnaqqxa b'“177” fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Karċinoma taċ-ċelluli renali (RCC, renal cell carcinoma)

WELIREG huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'karċinoma avvanzata taċ-ċelluli renali taċ-ċelluli ċari li kompliet tiżviluppa wara żewġ linji jew aktar ta' terapija li kienu jinkludu inibitur ta' PD-(L)1 u mill-inqas żewġ terapiji mmirati lejn VEGF.

Tumuri assoċjati mal-marda von Hippel-Lindau (VHL)

WELIREG huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti li jeħtieġu terapija għal karċinoma taċ-ċelluli renali (RCC) lokalizzati, emanġjoblastomi tas-sistema nervuża ċentrali (CNS, *central nervous system*), jew tumuri newroendokrinali tal-frixa (pNET, *pancreatic neuroendocrine tumours*) assoċjati mal-marda von Hippel-Lindau, u li għalihom proċeduri lokalizzati mhumix adattati.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda u tiġi sorveljata minn tobba speċjalizzati b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' WELIREG hija 120 mg belzutifan (tliet pilloli ta' 40 mg) mogħtija darba kuljum, fl-istess ħin kuljum.

It-trattament għandu jitkompla sakemm ikun hemm progressjoni fil-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' WELIREG, din tista' tittiehed malajr kemm jista' jkun fl-istess jum. Id-doża regolari ta' kuljum għandha terġa' tinbeda l-għada. M'għandhomx jittiehdu pilloli żejda biex ipatti għad-doża maqbuża.

F'każ ta' rimettar fi kwalunkwe hin wara li jittiehed WELIREG, m'għandhiex tittiehed doża ohra. Id-doża li jmiss għandha tittiehed l-għada.

Modifikazzjonijiet fid-doża

Il-modifikazzjonijiet fid-doża għal WELIREG għar-reazzjonijiet avversi huma migbura fil-qosor fit-Tabella 1.

Tabella 1: Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati

Reazzjonijiet avversi	Severità*	Modifikazzjoni fid-doża
Anemija (ara sezzjoni 4.4)	Grad 3 (emoglobina < 8 g/dL; < 4.9 mmol/L; < 80 g/L; trasfuzjoni indikata)	- Waqqaf sakemm tinżel għal $\leq$ Grad 2 - Kompli bl-istess doża jew doża mnaqqa (naqqas b'40 mg); ikkunsidra li twaqqaf għalkollox skont is-severità u l-persistenza tal-anemija
	Grad 4 (konsegwenzi ta' periklu għall-ħajja jew intervent urġenti indikat)	- Waqqaf sakemm tinżel għal $\leq$ Grad 2 - Kompli b'doża mnaqqa (naqqas b'40 mg) jew waqqaf b'mod permanenti jekk terġa' tilhaq Grad 4
Nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti (ara sezzjoni 4.4)	Grad 3 mingħajr sintomi (tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossiġenu waqt il-mistrieħ (eż. ossimetru tal-polz < 88% jew Pa O ₂ $\leq$ 55 mm Hg))	- Għażla li tkompli jew twaqqaf sakemm tinżel għal $\leq$ Grad 2 - Kompli b'doża mnaqqa (naqqas b'40 mg) jew waqqaf għalkollox skont is-severità u l-persistenza tan-nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti
	Grad 3 bis-sintomi (tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossiġenu waqt il-mistrieħ (eż. ossimetru tal-polz < 88% jew Pa O ₂ $\leq$ 55 mm Hg))	- Waqqaf sakemm tinżel għal $\leq$ Grad 2 - Kompli b'doża mnaqqa (naqqas b'40 mg) jew waqqaf għalkollox skont is-severità u l-persistenza tan-nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti
	Grad 4 (problema fil-passaġġ respiratorju ta' periklu għall-ħajja; intervent urġenti (eż. trakeotomija jew intubazzjoni) meħtieġ)	Waqqaf b'mod permanenti
Reazzjonijiet avversi ohra (ara sezzjoni 4.8)	Grad 3	- Waqqaf l-għoti tad-doża sakemm tinżel għal $\leq$ Grad 2 - Ikkunsidra li tkompli b'doża mnaqqa (naqqas b'40 mg) skont is-severità u l-persistenza - Waqqaf b'mod permanenti jekk terġa' tilhaq Grad 3
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti

*Abbażi tal-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi (NCI CTCAE), verżjoni 5.0

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi inkluż mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti li għandhom indeboliment ħafif (bilirubina totali $\leq$ il-limitu massimu tan-normal (ULN, *upper limit of normal*) u aspartate aminotransferase (AST) $>$ ULN jew bilirubina totali > 1 sa $1.5 \times$ ULN u kwalunkwe AST) jew moderat (bilirubina totali fil-medda ta $> 1.5 \times$ ULN u $\leq 3 \times$ ULN u kwalunkwe AST jew Child-Pugh B) tal-fwied. Belzutifan ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja fit-tfal li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati (ara sezzjoni 5.1). M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

WELIREG qiegħed għall-użu orali.

Il-pilloli għandhom jinbelghu shaħ u jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-pilloli m'għandhomx jinqasmu, jitfarrku jew jintmagħdu, peress li mhux magħruf jekk dan għandux impatt fuq l-assorbiment ta' belzutifan.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Tqala f'pazjenti b'tumuri assoċjati mal-marda VHL (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Anemija

L-anemija ġiet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu belzutifan fi studji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-anemija qabel ma jibdew it-trattament u perjodikament waqt it-trattament b'belzutifan. Għal pazjenti li jiżviluppaw anemija ta' Grad 3, belzutifan għandu jitwaqqaf u l-pazjenti għandhom jiġu trattati skont il-prattika medika standard, inkluż l-għoti ta' aġent li jstimula l-eritropoezi (ESA, *erythropoiesis-stimulating agent*) sakemm tinżel għal $\leq$ Grad 2 (ara l-informazzjoni dwar l-għoti bir-riċetta għall-ESAs għal aktar informazzjoni). Għal anemija rikorrenti ta' Grad 3, belzutifan għandu jitwaqqaf għalkollox. Għal pazjenti li jiżviluppaw anemija ta' Grad 4, belzutifan għandu jitwaqqaf, u għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal anemija rikorrenti ta' Grad 4 (ara sezzjoni 4.2).

Nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti

Ġie rappurtat nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti f'pazjenti li kienu qed jirċievu belzutifan fi studji kliniċi (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-saturazzjoni tal-ossiġenu b'ossimetrija tal-polz qabel ma jibdew it-trattament u perjodikament waqt it-trattament b'belzutifan. Għal nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti mingħajr sintomi ta' Grad 3, għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ta' ossiġenu supplimentari u li jitkompla jew jitwaqqaf it-trattament. Jekk jitwaqqaf, belzutifan imbagħad għandu jitkompla b'doża

mnaqqsa. Għal pazjenti li għandhom nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti bis-sintomi ta' Grad 3, belzutifan għandu jitwaqqaf, in-nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti għandu jiġi ttrattat, u belzutifan għandu jitkompla b'doża mnaqqsa. Jekk in-nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti bis-sintomi jkompli jsehh, it-trattament għandu jitwaqqaf għalkollox. Għal nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti ta' Grad 4, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità embrijo-fetali Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Belzutifan jista' jikkawża ħsara lill-embriju jew lill-fetu, inkluż it-telf tal-fetu, fil-bnedmin (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

Għandu jiġi vverifikat l-istatus ta' tqala ta' pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal qabel ma jinbeda t-trattament b'belzutifan.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi hafna waqt it-trattament b'belzutifan u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża minhabba r-riskju potenzjali għall-fetu (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6).

Emorraġija tas-CNS f'pazjenti b'emangioblastomi tas-CNS (CNS-HB, *CNS-haemangioblastomas*) assoċjati mal-marda VHL

Ġiet osservata emorraġija tas-CNS, inkluża b'riżultat fatali, f'pazjenti b'CNS-HB assoċjati mal-marda VHL. It-tobba għandhom joqogħdu attenti mis-sintomi jew mis-sinjali ta' emorraġija tas-CNS f'pazjenti b'CNS-HB assoċjati mal-marda VHL li jkunu qed jiġu ttrattati b'belzutifan.

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Studji *in vitro* u farmakoġenomiċi jindikaw li belzutifan huwa metabolizzat minn UGT2B17 u minn CYP2C19, u li belzutifan jinduċi CYP3A4 b'mod dipendenti fuq il-konċentrazzjoni.

L-effett ta' belzutifan fuq prodotti mediċinali ohra

L-għoti ta' belzutifan flimkien ma' substrati ta' CYP3A4, inklużi kontraċettivi ormonali, inaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' substrati ta' CYP3A4, li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' dawn is-substrati. Il-kobor ta' dan it-tnaqqis jista' jkun aktar evidenti f'pazjenti li huma metabolizzaturi dgħajfin ta' UGT2B17 u CYP2C19 (ara sezzjoni 5.2). L-għoti ta' belzutifan flimkien ma' substrati sensitivi ta' CYP3A4, li għalihom tnaqqis minimu fil-konċentrazzjoni jista' jwassal għal insuffiċjenzi terapewtiċi tas-substrat għandu jiġi evitat. Jekk l-għoti flimkien ma jistax jiġi evitat, žid id-doża tas-substrat sensitiv ta' CYP3A4 skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott tiegħu.

L-għoti ta' belzutifan flimkien ma' kontraċettivi ormonali jista' jwassal għal insuffiċjenza tal-kontraċettiv (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6) jew žieda fi ħruġ ta' demm mhux mistenni. Pazjenti li jużaw kontraċettivi ormonali għandhom jingħataw parir sabiex jużaw metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni mhux ormonali jew jgħidu lis-sieheb tagħhom biex juża kondom waqt it-trattament b'belzutifan.

Fi studju kliniku, l-għoti ripetuti ta' belzutifan 120 mg kuljum irriżulta fi tnaqqis ta' 40% fl-erja taħt il-kurva (AUC, *area under the curve*) ta' midazolam, effett konsistenti ma' induttur dgħajfef ta' CYP3A4. L-għoti ta' belzutifan jista' jirriżulta f'induzzjoni moderata ta' CYP3A4 f'pazjenti li għandhom esponimenti oghla ta' belzutifan fil-plażma (ara sezzjoni 5.2).

Abbażi tad-*data in vitro*, l-inibizzjoni ta' MATE-2K minn belzutifan hija mistennija f'esponimenti klinikament rilevanti, u l-inibizzjoni ta' MATE1 ma tistax tiġi eskluża.

Belzutifan huwa induttur *in vitro* ta' CYP2B6 u CYP2C8. Ma twettqux investigazzjonijiet *in vivo*. L-ghoti flimkien ma' belzutifan jista' jirrizulta fi tnaqqis klinikament rilevanti fil-koncentrazzjoni ta' substrati sensitivi ta' CYP2B6 u/jew CYP2C8.

Effetti ta' prodotti medicinali oħra fuq belzutifan

L-ghoti ta' belzutifan flimkien ma' inibituri ta' UGT2B17 jew CYP2C19 iżid l-esponimenti ta' belzutifan fil-plażma, li jista' jżid l-inċidenza u s-severità ta' reazzjonijiet avversi ta' belzutifan. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal anemija u nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti, u d-doża ta' belzutifan għandu jitnaqqas kif rakkomandat.

L-effetti ta' indutturi qawwija ta' CYP2C19 fuq l-esponiment ta' belzutifan għandhom ma ġewx studjati.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Għandu jiġi vverifikat l-istatus ta' tqala ta' pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal qabel ma jinbeda t-trattament b'belzutifan.

Belzutifan jista' jikkawża ħsara lill-embriju jew lill-fetu, inkluż it-telf tal-fetu, meta jingħata lil mara tqila (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3). Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu avżati bir-riskju potenzjali għall-fetu.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament b'belzutifan u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża. L-użu ta' belzutifan jista' jnaqqas l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali. Pazjenti li jużaw kontraċettivi ormonali għandhom jingħataw parir sabiex jużaw metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni mhux ormonali jew jgħidu lis-sieheb tagħhom biex juża kondom waqt it-trattament b'belzutifan (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' belzutifan f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Karċinoma taċ-ċelluli renali

Belzutifan m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieġ trattament b'belzutifan.

Tumuri assoċjati mal-marda von Hippel-Lindau (VHL)

Belzutifan huwa kontraindikata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Jekk isseħħ tqala waqt it-trattament b'belzutifan, it-trattament għandu jitwaqqaf.

Treddigh

M'hemm l-ebda *data* dwar il-preżenza ta' belzutifan jew il-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, l-effetti tagħhom fuq it-trabi li qegħdin jiġu mreddgħin, jew fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Minħabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fit-trabi li qegħdin jiġu mreddgħin, in-nisa għandhom jingħataw parir biex ma jreddgħux waqt it-trattament b'belzutifan u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża.

Fertilità

Abbażi ta' sejbiet fl-annimali, belzutifan jista' jkun ta' hsara għall-fertilità fl-irġiel u fin-nisa b'potenzjal riproduttiv (ara sezzjoni 5.3). Il-pazjenti għandhom jiġu mwissijin b'dan ir-riskju potenzjali. Ir-riversibbiltà tal-effett fuq il-fertilità mhix magħrufa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Belzutifan fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jistgħu jsejnhu sturdament u gheja wara l-ghoti ta' belzutifan (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jużawx magni, sakemm ikunu ċerti biżżejjed li t-terapija b'belzutifan ma taffettwahomx hażin.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' belzutifan ġiet evalwata f'576 pazjent b'tumuri solidi avvanzati u tumuri lokalizzati assoċjati mal-marda VHL ittrattati b'120 mg belzutifan darba kuljum fi studji kliniċi. It-tul ta' żmien medjan tal-esponiment għal belzutifan kien ta' 9.2 xhur (medda: 0.1 sa 55.4 xahar).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni bit-trattament b'belzutifan kienu anemija (84.2%), gheja (42.7%), dardir (24.1%), qtugħ ta' nifs (21.4%), sturdament (17.9%) u nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti (16.3%).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' Grad 3 jew 4 kienu anemija (28.8%) u nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti (12.2%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni kienu nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti (7.1%), anemija (4.7%) u qtugħ ta' nifs (1.2%).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li rrizultaw f'interruzzjoni tad-doża ta' belzutifan kienu anemija (7.1%), nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti (5.4%), gheja (2.6%), dardir (2.4%), qtugħ ta' nifs (1.7%) u sturdament (1.6%). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li rrizultaw fi tnaqqis fid-doża ta' belzutifan kienu nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti (6.3%), anemija (3.8%) u gheja (1.7%). L-aktar reazzjoni avversa komuni li rrizultaw fit-twaqqif ta' belzutifan kienu nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti (1.4%).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fis-sett ta' *data* miġbur għall-pazjenti ttrattati b'belzutifan (n=576) jew irrappurtati mill-użu wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati fit-Tabella 2. Dawn ir-reazzjonijiet huma ppreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); u rari ħafna ($< 1/10\ 000$).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'belzutifan*

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Il-Gradi Kollha	Grad 3 – 4
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Anemija [†]	Komuni hafna	Komuni hafna
Disturbi fis-sistema nervuża		
Sturdament	Komuni hafna	-
Disturbi vaskulari		
Emorraġija ^{‡#}	Komuni hafna	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		
Qtugħ ta' nifs	Komuni hafna	Komuni
Nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti	Komuni hafna	Komuni hafna
Disturbi gastro-intestinali		
Dardir	Komuni hafna	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
Gheja	Komuni hafna	Komuni
Investigazzjonijiet		
Żieda fil-piż	Komuni	Komuni

*Frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi pprezentati fit-Tabella 2 jaf ikun fihom kontribuzzjonijiet mill-marda sottostanti.

[†]Anemija tinkludi anemia u tnaqqis fl-emoglobina.

[‡]Tinkludi avvenimenti ta' hrug ta' demm differenti minn siti differenti mhux imnizzlin individwalment.

It-termini ta' emorraġija li sehhew f'5 pazjenti jew aktar ittrattati b'belzutifan kienu: ematurja, emottizi, kontużjoni u epistassi (kwalunkwe grad); u ematurja (gradi 3-4).

[#]Tinkludi emorraġija tas-CNS (gie osservat każ fatali) (ara sezzjoni 4.4).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Anemija (ara sezzjoni 4.4)

L-anemija sehhiet fi 83% tal-pazjenti b'RCC avanzata li ġew ittrattati b'belzutifan, 32% kellhom anemia ta' Grad 3 u 0.5% kellhom anemia ta' Grad 4. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' anemia kien 29 jum (medda: 1 jum sa 27 xahar). Mill-pazjenti bl-anemija, 22% rċewew trasfużjonijiet biss, 20% tal-pazjenti rċewew ESAs biss u 14% rċewew kemm trasfużjoni kif ukoll ESAs. In-numru medjan ta' dozi ta' ESA mogħtija lill-pazjenti kien 6.5 (medda: 1–87). Il-pazjenti rċewew ESA skont il-livelli tal-emoglobina u d-diskrezzjoni tat-tabib (ara sezzjoni 5.1).

L-anemija sehhiet f'90.2% tal-pazjenti b'tumuri assoċjati mal-marda VHL li kienu qed jiġu ttrattati b'belzutifan, 11.5% tal-pazjenti kellhom anemia ta' Grad 3. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' avvenimenti tal-anemija tal-Gradi kollha kien 30 jum (medda: jum wiehed sa 8 xhur). Mill-pazjenti bl-anemija, 1.8% rċewew trasfużjonijiet biss, 16.4% rċewew ESAs biss u 9.1% tal-pazjenti rċewew kemm trasfużjoni kif ukoll ESAs. In-numru medjan ta' dozi ta' ESA mogħtija lill-pazjenti kien 5 (medda: 1–35). Il-pazjenti rċewew ESA skont il-livelli tal-emoglobina u d-diskrezzjoni tat-tabib (ara sezzjoni 5.1).

L-inċidenza ta' anemia ta' Grad 3 żdiedet b'esponiment oġġla ta' belzutifan f'pazjenti b'livelli tal-emoglobina fil-linja bażi ta' < 12 g/dL (ara sezzjoni 4.4).

Nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti (ara sezzjoni 4.4)

In-nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti sehh fi 15% tal-pazjenti b'RCC avanzata li kienu qed jirċievu belzutifan u 10% tal-pazjenti kellhom nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti ta' Grad 3 u 0.3% tal-pazjenti kellhom nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti ta' Grad 4. Mill-pazjenti b'nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti, 70% ġew ittrattati b'terapija bl-ossiġenu. Iż-żmien medjan għall-bidu tan-nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti kien 31 jum (medda: jum wiehed sa 21 xahar).

In-nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti (Grad 3) kien irrappurtat f' 1.6% tal-pazjenti b'tumuri assoċjati mal-marda VHL li kienu qed jirċievu belzutifan. Iż-żmien għall-bidu tan-nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti kien 56 jum.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.**

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' belzutifan. F'każijiet ta' suspett ta' doża eċċessiva, jekk meħtieġ, waqqaf belzutifan u ibda kura ta' appoġġ. L-oġġla doża ta' belzutifan studjata klinikament kienet doża totali ta' 240 mg kuljum (120 mg darbtejn kuljum jew 240 mg darba kuljum). In-nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti ta' Grad 3 seħħ b'120 mg darbtejn kuljum u t-tromboċitopenija ta' Grad 4 seħħet b'240 mg darba kuljum.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġent antineoplastiku, aġenti antineoplastiċi oħra. Kodiċi ATC: L01XX74

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Belzutifan huwa inibitur tal-fattur tat-traskrizzjoni fattur 2 alfa kkaġunat min-nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti (HIF-2 α , hypoxia-inducible factor 2 alpha). F'livelli normali tal-ossiġenu, HIF-2 α huwa mmirat lejn id-degradazzjoni mill-proteina VHL. Indeboliment tal-funzjoni tal-proteina VHL jirriżulta f'akkumulazzjoni ta' HIF-2 α . Konsegwentement, HIF-2 α jittrażloka fin-nukleu u jirregola l-espressjoni tal-ġeni assoċjati mal-proliferazzjoni ċellulari, l-aġġoġenesi, u t-tkabbir tat-tumur. Belzutifan jinghaqad ma' HIF-2 α , u f'kondizzjonijiet ta' nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti jew indeboliment tal-funzjoni tal-proteina VHL, belzutifan jimblokka l-interazzjoni HIF-2 α -HIF-1 β , li jwassal għal traskrizzjoni u espressjoni mnaqqa tal-ġeni fil-mira HIF-2 α .

Effetti farmakodinamiċi

Il-livelli ta' eritropoetina (EPO) li jiċċirkolaw fil-plażma kienu mmonitorjati f'pazjenti b'ħala markatur farmakodinamiku tal-inibizzjoni ta' HIF-2 α . Gie osservat li tnaqqis fl-EPO jiddependi mid-doża/l-esponiment u wera effett ta' plateau fuq it-tnaqqis f'esponimenti miksuba b'doži 'l fuq minn 120 mg darba kuljum. Is-soppressjoni massima tal-EPO seħħet wara ġimagħtejn ta' dożaġġ konsekuttiv ta' belzutifan (tnaqqis medju fil-mija mil-linja bażi ta' madwar 60%). Il-livelli medji tal-EPO gradwalment reġġu lura għall-valuri tal-linja bażi wara 12-il ġimgha ta' trattament.

Fid-doża rakkomandata (120 mg darba kuljum) għal belzutifan, ma kien hemm l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-intervall QTc.

Effikaċja klinika

Studju kliniku f'pazjenti adulti b'karċinoma avanzata taċ-ċelluli renali (RCC)

L-effikaċja ta' belzutifan giet evalwata f'LITESPARK-005, studju kliniku ta' Fazi 3 open-label, ikkontrollat b' mod attiv, fejn il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali li qabbel belzutifan ma' everolimus f'746 pazjent b'RCC lokalment avanzata jew metastatika taċ-ċelluli ċari li ma tistax titneħħa b'operazzjoni, li kompliet tiżviluppa wara inibituri tal-punt ta' kontroll PD-1/L1 u terapiji mmirati lejn

ir-riċettur VEGF, jew wara xulxin jew flimkien. Il-pazjenti setgħu rċewew sa 3 korsijiet ta' trattament minn qabel u jrid ikollhom mard li jista' jitkejjel skont RECIST v1.1. L-istudju eskluđa pazjenti b'nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti, b'metastasi attivi fis-CNS u b'mard kardijaku klinikament sinifikanti. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu 120 mg belzutifan jew 10 mg everolimus permezz ta' għoti orali darba kuljum. L-għażla każwali kienet stratifikata skont il-kategoriji tar-riskju (favorevoli versus intermedja versus dgħajfa) tal-Konsorzju Internazzjonali tal-Bażi tad-Data ta' RCC Metastatika (IMDC, *International Metastatic RCC Database Consortium*) u għadd ta' terapiji preċedenti mmirati lejn ir-riċettur VEGF (1 versus 2-3).

Il-pazjenti ġew evalwati radjologikament f'Ġimgha 9 mid-data tal-għażla każwali, imbagħad kull 8 ġimghat sa Ġimgha 49, u kull 12-il ġimgha minn hemm 'il quddiem.

Fost is-746 pazjent f'LITESPARK-005, 369 pazjent irċewew żewġ linji jew aktar ta' terapija li kienu jinkludu inibitur ta' PD-(L)1 u mill-inqas żewġ terapiji mmirati lejn VEGF. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn il-pazjenti kienu: età medjana ta' 63 sena (medda: 33 sa 82 sena), 40% ta' 65 sena jew aktar; 11% ta' 75 sena jew aktar; 79% irġiel; 78% Bojod; 12% Asjatiċi; 1% Suwed jew Afro-Amerikani; 42% bi status ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 u 56% bi status ta' prestazzjoni ECOG ta' 1. Linji ta' terapiji preċedenti: 17% tal-pazjenti rċewew 2 linji ta' terapija minn qabel, 81% rċewew 3 linji ta' terapija minn qabel u 2% rċewew 4 linji ta' terapija minn qabel. Id-distribuzzjoni tal-pazjenti skont il-kategoriji tar-riskju tal-IMDC kienet 22% favorevoli, 66% intermedja, u 12% dgħajfa.

Il-miżuri tar-riżultat tal-effikaċja primarja kienu sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression-free survival*) imkejla permezz tal-BICR bl-użu ta' RECIST v1.1, u sopravivenza globali (OS, *overall survival*). Miżuri tar-riżultat tal-effikaċja sekondarja inkludew ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR, *objective response rate*) u t-tul tar-rispons (DOR, *duration of response*) permezz tal-BICR bl-użu ta' RECIST v1.1.

Fil-popolazzjoni globali, l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti ta' PFS (HR: 0.75 [CI ta' 95% 0.63, 0.90], Valur p 0.00077) u ORR (21.9% versus 3.5%, Valur p < 0.00001) għal pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu belzutifan meta mqabbla ma' daww li rċewew everolimus f'analizi interim speċifikata minn qabel (żmien medjan ta' segwitu ta' 13.5-il xahar [medda: 0.2 sa 31.8 xahar]).

It-Tabella 3 tiġbor fil-qosor il-miżuri ewlenin tal-effikaċja fis-sottogrupp ta' pazjenti li rċewew żewġ linji jew aktar ta' terapija li kienu jinkludu inibitur ta' PD-(L)1 u mill-inqas żewġ terapiji mmirati lejn VEGF f'LITESPARK-005. Il-kurvi ta' KM għal PFS u OS huma murija fil-Figuri 1 u 2.

Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja f'LITESPARK-005 għal pazjenti li rċevew żewġ linji jew aktar ta' terapija li kienu jinkludu inibitur ta' PD-(L)1 u mill-inqas żewġ terapiji mmirati lejn VEGF

Punt aħhari	Belzutifan n=187	Everolimus n=182
PFS*		
Numru ta' avvenimenti, n (%)	127 (67.9%)	130 (71.4%)
PFS [†] medjana f'xhur (CI ta' 95%)	4.6 (3.5, 7.3)	5.4 (3.8, 6.5)
Proporzjon ta' periklu [‡] (CI ta' 95%)	0.73 (0.57, 0.94)	
OS[¶]		
Numru ta' avvenimenti, n (%)	128 (68.1%)	125 (68.7%)
OS [†] medjana f'xhur (CI ta' 95%)	21.8 (17.4, 25.8)	18.1 (14.2, 23.9)
Proporzjon ta' periklu [‡] (CI ta' 95%)	0.94 (0.74, 1.21)	
ORR* % (CI ta' 95%)	24.1% (18.1, 30.8)	3.3% (1.2, 7.0)
Rispons sħiħ, n (%)	5 (2.7%)	0 (0%)
Rispons parzjali, n (%)	40 (21.4%)	6 (3.3%)
Tul tar-rispons*		
Medjan f'xhur (medda)	NR (1.9+, 23.1+)	17.2 (3.8, 17.2)

* Ibbażata fuq l-ewwel analiżi interim speċifikata minn qabel (żmien medjan ta' segwitu ta' 13.2 xahar), kif ivvalutat permezz tal-BICR

[†] Mill-metodu tal-limitu tal-prodott (Kaplan-Meier) għad-data ċensurata

[‡] Ibbażat fuq il-mudell ta' rigressjoni ta' Cox

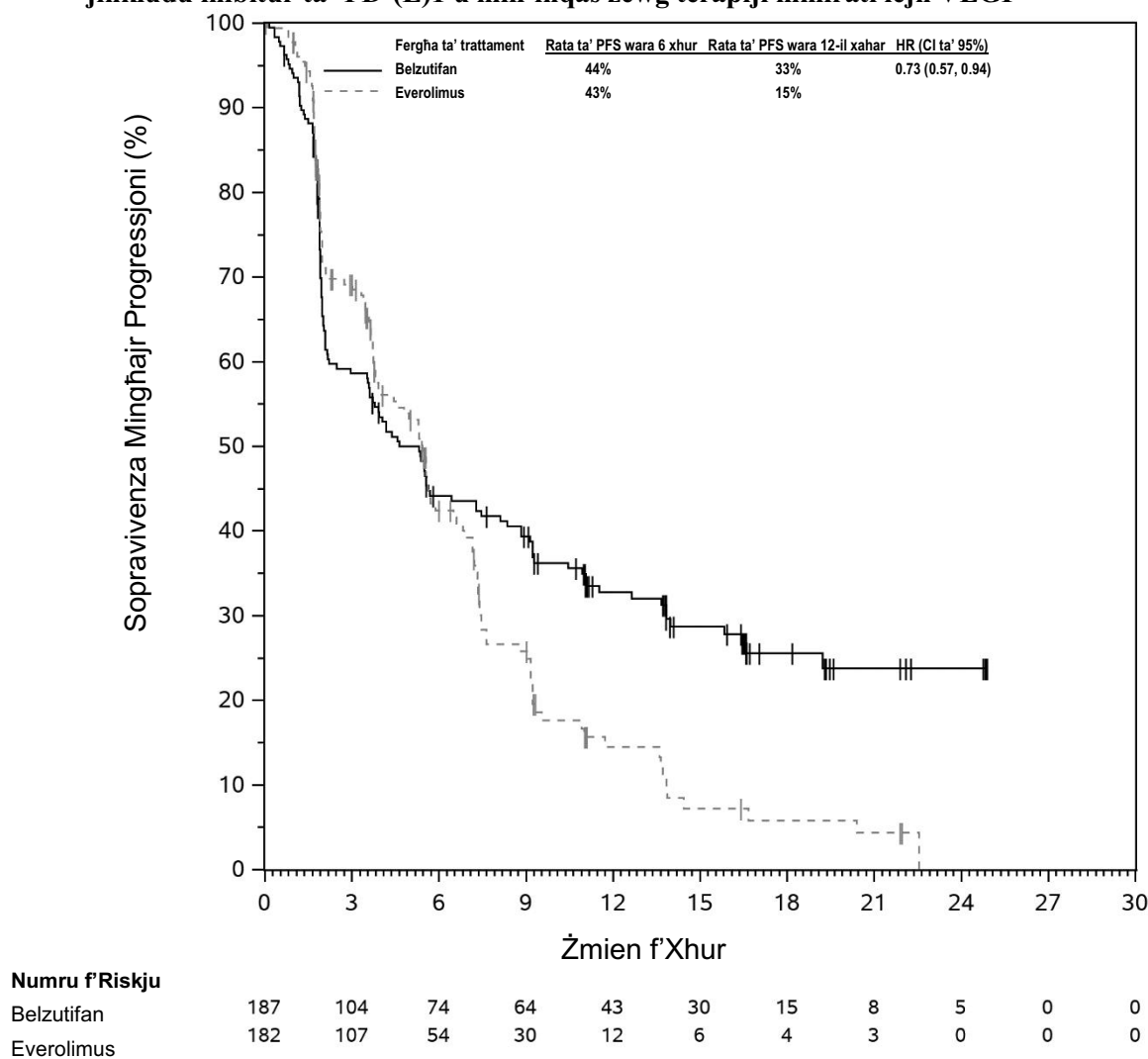
[¶] Ibbażata fuq analiżi finali (żmien medjan ta' segwitu ta' 18.9 xahar)

+ Tindika rispons kontinwu

NR (not reached) = ma ntlahaqx

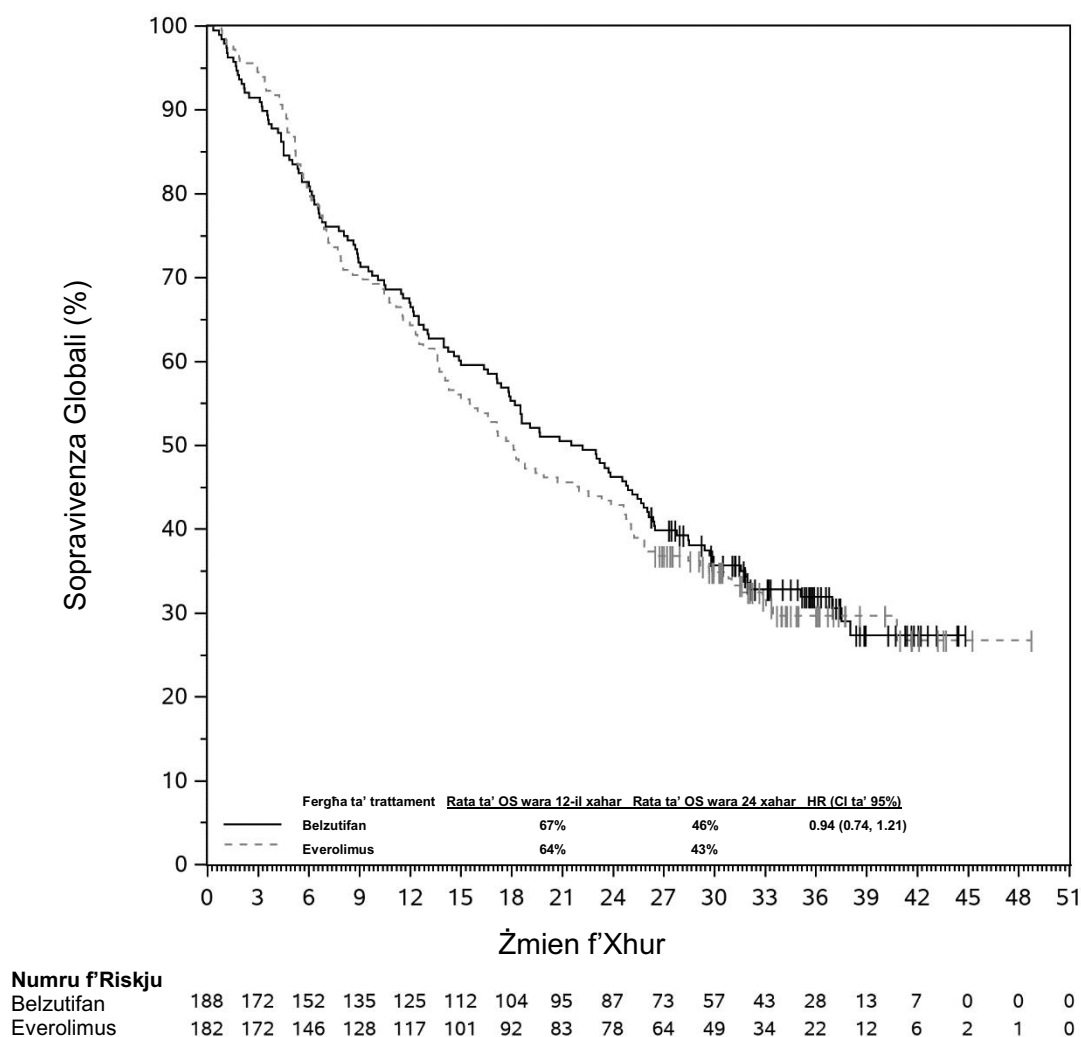
Iż-żmien medjan għar-rispons (TTR, *time to response*) kien 3.7 xhur (medda: 1.7– 16.6) fil-fergħa ta' belzutifan u 3.0 xhur (medda: 1.8– 5.4) fil-fergħa ta' everolimus (żmien medjan ta' segwitu ta' 13.5-il xahar), fis-sottogrupp ta' pazjenti li rċevew żewġ linji jew aktar ta' terapija li kienu jinkludu inibitur ta' PD-(L)1 u mill-inqas żewġ terapiji mmirati lejn VEGF f'LITESPARK-005.

Figura 1: Kurva ta' Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni skont il-fergha ta' trattament f' LITESPARK-005 ghal pazjenti li rċevew żewġ linji jew aktar ta' terapija li kienu jinkludu inibitur ta' PD-(L)1 u mill-inqas żewġ terapiji mmirati lejn VEGF*



* Żmien medjan ta' segwitu ta' 13.2 xahar

Figura 2: Kurva ta' Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament f'LITESPARK-005 għal pazjenti li rċevew żewġ linji jew aktar ta' terapija li kienu jinkludu inibitur ta' PD-(L)1 u mill-inqas żewġ terapiji mmirati lejn VEGF*



* Żmien medjan ta' segwitu ta' 18.9 xahar

Studju kliniku f'pazjenti adulti b'tumuri assoċjati mal-marda von Hippel-Lindau (VHL)

L-effikaċja ta' belzutifan giet investigata f'LITESPARK-004, studju kliniku open-label ta' Fażi 2 f'61 pazjent bil-marda VHL li kellhom mill-inqas tumor solidu wiehed li seta' jitkejjel (kif definit minn RECIST v1.1) lokalizzat fil-kliwi u li ma kellhomx bżonn kirurgija immedjata. Il-pazjenti seta' kellhom ukoll tumuri oħra assoċjati mal-marda VHL, bħal emangioblastomi tas-CNS u pNET. Il-pazjenti rċevew belzutifan f'doża ta' 120 mg darba kuljum. Il-pazjenti ġew evalwati radjoloġikament bejn wiehed u ieħor 12-il ġimgha wara l-bidu tat-trattament u kull 12-il ġimgha minn hemm 'il quddiem.

It-trattament kompli jingħata sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom ECOG PS ta' 0 sa 1. L-istudju eskluda pazjenti li kellhom xi evidenza ta' mard metastatiku, jew RCC jew tumuri oħra assoċjati mal-marda VHL, hteġa immedjata għal intervent kirurġiku għat-trattament tat-tumor, kwalunkwe proċedura kirurġika maġġuri li tlestiet fi żmien 4 ġimghat qabel ma rreġistraw għall-istudju, kwalunkwe avveniment kardjovaskulari maġġuri fi żmien 6 xhur qabel l-ghoti tal-medicina tal-istudju, jew trattamenti sistemici preċedenti għal RCC assoċjata mal-marda VHL.

Fost il-61 pazjent irreġistrati f'LITESPARK-004, il-karatteristiċi tal-popolazzjoni kienu: età medjana ta' 41 sena, 3.3% ta' 65 sena jew akbar; 52.5% irġiel; 90.2% Bojod; u 82.0% kellhom ECOG PS ta' 0 u 16.4% kellhom ECOG PS ta' 1. Sebgha u sebghin fil-mija tal-pazjenti kellhom proċeduri kirurġiċi

preċedenti għal RCC. Tumuri oħra assoċjati mal-marda VHL fil-pazjenti kienu jinkludu leżjonijiet fil-frixa (100.0%), li minnhom 36.1% kienu tumuri newroendokrinali tal-frixa, emanjblastomi tas-CNS (82.0%), u anġjomi tar-retina (19.7%).

Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja għat-trattament tal-RCC assoċjata mal-marda VHL kien ORR imkejjel permezz ta' valutazzjoni tar-radjoloġija bl-użu ta' RECIST v1.1 kif evalwat minn kumitat ċentrali ta' revizzjoni indipendenti (IRC, *independent review committee*). Punti aħħarin tal-effikaċja addizzjonali kienu jinkludu DOR u TTR. ORR u DOR f'tumuri oħra assoċjati mal-marda VHL ġew ivvalutati bħala punti aħħarin tal-effikaċja sekondarja.

Tabella 4 tiġbor fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja għal tumuri tal-RCC assoċjati mal-marda VHL f'LITESPARK-004, ibbażati fuq analiżi interim bi żmien medjan ta' segwitu ta' 49.7 xahar.

Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja f'tumuri tal-RCC assoċjati mal-marda VHL f'LITESPARK-004

Punt aħħari	Belzutifan n=61
ORR* % (CI ta' 95%)	67.2% (54.0, 78.7)
Rispons shih	11.5%
Rispons parzjali	55.7%
Tul ta' żmien tar-rispons[†]	
Medjan f'xhur (medda)	NR (8.6+, 44.4+)
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 12 -il xahar	100.0%
Żmien għar-rispons	
Medjan f'xhur (medda)	11.1 (2.7, 41.2)

Data tal-effikaċja b'segwitu medjan ta' 49.7 xahar (data meta waqfet tingabar id-data 3 ta' April 2023)

* Rispons: L-aħjar rispons ogġettiv bħala rispons shih jew rispons parzjali kkonfermati

[†] Abbażi tal-istimi Kaplan-Meier

+ Tindika rispons kontinwu

NR (not reached) = ma ntlahaqx

Il-punti aħharin tal-effikaċja għat-trattament ta' tumuri ohra assoċjati mal-marda VHL kienu jinkludu ORR u DOR, kif ivvalutati mill-IRC bl-użu ta' RECIST v1.1. Dawn ir-riżultati huma muriġa fit-Tabella 5.

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja għal belzutifan għal tumuri ohra assoċjati mal-marda VHL

	Belzutifan n=61	
Punt aħhari	Pazjenti b'emangjblastomi tas-CNS evalwabbli n=50	Pazjenti b'tumuri newroendokrinali tal- frixja evalwabbli n=22
ORR* % (CI ta' 95%)	48% (33.7, 62.6)	90.9% (70.8, 98.9)
Rispons shih	8.0%	50.0%
Rispons parzjali	40.0%	40.9%
Tul ta' żmien tar-rispons[†]		
Medjan f'xhur (medda)	NR (0.0+, 47.5+)	NR (11.0+, 48.3+)
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 12 -il xahar	95.5%	100.0%

Data tal-effikaċja b'segwitu medjan ta' 49.7 xahar (data meta waqfet tingabar id-data 3 ta' April 2023)

* Rispons: L-aħjar rispons ogġettiv bħala rispons shih jew rispons parzjali kkonfermati

[†] Abbażi tal-istimi Kaplan-Meier

+ Tindika rispons kontinwu

NR (not reached) = ma ntlahaqx

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'WELIREG f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fin-neoplażmi tal-kliewi u l-marda VHL (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissegħja skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' belzutifan hija simili f'individwi f'saħħithom u pazjenti b'tumuri solidi, inkluża RCC avanzata. Abbażi ta' analiżi PK tal-popolazzjoni, il-medja ġeometrika simulata fi stat fiss (CV%) tas- C_{max} hija 1.5 $\mu\text{g/mL}$ (46%) u tal- $AUC_{0-24\text{hr}}$ hija 20.8 $\mu\text{g}\cdot\text{siegħa/mL}$ (64%) f'pazjenti ttrattati b'120 mg belzutifan. L-istat fiss jinkiseb wara madwar 3 ijiem.

Assorbiment

Wara l-ġhoti ta' doża orali waħda ta' 120 mg ta' belzutifan, l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (T_{max} medjan) ta' belzutifan seħħew wara siegħa sa sagħtejn wara d-doża.

Effett tal-ikel

Ikla b'ħafna xaham u kaloriji wasslet biex l-ogħla konċentrazzjoni ta' belzutifan ittardjat b'madwar sagħtejn, iżda ma kellha l-ebda effett fuq l-esponiment (AUC). Kien hemm tnaqqis żgħir fis- C_{max} b'24% wara l-konsum ta' ikla b'ħafna xaham u kaloriji, iżda dan ma kienx klinikament sinifikanti. Għaldaqstant, belzutifan jista' jittiehed mingħajr ma jitqies l-ikel.

Distribuzzjoni

Abbażi tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, il-volum medju (CV%) tad-distribuzzjoni huwa ta' 120 L (28.2%). L-irbit ta' belzutifan mal-proteini fil-plażma huwa ta' 45%. Il-proporzjon tal-konċentrazzjoni ta' belzutifan fid-demem għal dik fil-plażma huwa ta' 0.88.

Bijotrasformazzjoni

Belzutifan huwa metabolizzat prinċipalment minn UGT2B17 u CYP2C19 u fi grad inqas, minn CYP3A4. Kemm UGT2B17 kif ukoll CYP2C19 juru polimorfizmi ġenetiċi (ara 'Popolazzjonijiet speċjali - *Metabolizzaturi Dgħajfa Doppji ta' UGT2B17 u CYP2C19*').

Evalwazzjoni in vitro ta' interazzjonijiet tal-medicina

Belzutifan huwa substrat ta' UGT2B17, CYP2C19 u CYP3A4. It-trasport attiv mhuwiex fattur determinanti importanti tad-dispożizzjoni ta' belzutifan. Belzutifan mhuwiex inibitur ta' enzimi CYP, enzimi UGT, jew trasportaturi bl-eċċezzjoni ta' MATE-2K, u potenzjalment MATE1. Belzutifan ma jinduċi CYP1A2, madankollu, belzutifan jinduċi CYP2B6, CYP2C8 u CYP3A4 b'mod dipendenti fuq il-konċentrazzjoni (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Abbażi tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, it-tneħħija medja (CV%) hija 5.89 L/siegħa (60.6%) u l-half-life tal-eliminazzjoni medja hija madwar 14-il siegħa.

Wara l-ġhotti orali ta' sustanza radjotikkettata belzutifan lil individwi f'saħħithom, madwar 49.6% tad-doża ġiet eliminata fl-awrina u 51.7% fl-ippurgar (primarjament bħala metaboliti inattivi). Madwar 6% tad-doża ġiet irkuprata bħala medicina oriġinali fl-awrina.

Linearità

Is- C_{max} u l-AUC fil-plażma żdiedu proporzjonalment fuq medda tad-doża ta' 40 mg sa 120 mg.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Abbażi ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' belzutifan f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti bil-kanċer, ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-esponiment medju għal belzutifan bejn individwi b'funzjoni tal-kliwi normali u dawk b'indeboliment ħafif u moderat tal-kliwi (kif evalwat mir-rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*)). Fi studju farmakokinetiku ddedikat, l-esponiment għal belzutifan (AUC_{0-INF}) naqas b'6% u żdied b'14% f'pazjenti b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju qabel u wara l-emodijalisi, rispettivament (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Abbażi ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' belzutifan f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti bil-kanċer, ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-esponiment medju għal belzutifan bejn individwi b'funzjoni tal-fwied normali (bilirubina totali u $AST \leq ULN$) u dawk b'indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina totali $\leq ULN$ u $AST > ULN$ jew bilirubina totali > 1 sa $1.5 \times ULN$ u kwalunkwe AST). Fi studju farmakokinetiku ddedikat, l-esponiment ta' belzutifan (AUC_{0-INF}) żdied bi 52% f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B). Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied ma ġewx studjati (ara sezzjoni 4.2).

Metabolizzaturi Dgħajfa Doppji ta' UGT2B17 u CYP2C19

Pazjenti li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' UGT2B17 u CYP2C19 għandhom esponimenti ta' belzutifan oghla, li jistgħu jżidu l-inċidenza u s-severità ta' reazzjonijiet avversi ta' belzutifan u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Belzutifan huwa metabolizzat primarjament minn UGT2B17 u CYP2C19. L-attività ta' dawn l-enzimi tvarja fost individwi li għandhom varjanti ġenetiċi differenti, li jistgħu jkollhom impatt fuq il-konċentrazzjonijiet ta' belzutifan. Metabolizzaturi dgħajfa huma individwi li huma kkunsidrati li għandhom ftit jew m'għandhom l-ebda attività tal-enzimi. F'pazjenti li huma metabolizzaturi dgħajfa doppji ta' UGT2B17 u CYP2C19, CYP3A4 jista' jkun mogħdija ewlenija ta' eliminazzjoni.

Madwar 15% tal-Kawkasi, 11% tal-Latinos, 6% tal-Afro-Amerikani, 38% tal-Asjatiċi tan-Nofsinhar, u 69% tal-Asjatiċi tal-Lvant huma metabolizzaturi dgħajfa ta' UGT2B17. Madwar 2% tal-Kawkasi, 1% tal-Latinos, 5% tal-Afro-Amerikani, 8% tal-Asjatiċi tan-Nofsinhar, u 13% tal-Asjatiċi tal-Lvant huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C19. Madwar 0.4% tal-Kawkasi, 0.1% tal-Latinos, 0.3% tal-Afro-Amerikani, 3% tal-Asjatiċi tan-Nofsinhar, u 9% tal-Asjatiċi tal-Lvant huma metabolizzaturi dgħajfa ta' UGT2B17 u CYP2C19. Il-frekwenzi mistennija fil-popolazzjoni Ġappuniża għall-metabolizzaturi dgħajfa ta' UGT2B17, CYP2C19, u ta' UGT2B17 u CYP2C19 flimkien huma madwar 77%, 19%, u 15%, rispettivament. Il-frekwenzi mistennija fil-popolazzjoni tal-Istati Uniti għall-metabolizzaturi dgħajfa ta' UGT2B17, CYP2C19, u ta' UGT2B17 u CYP2C19 flimkien huma madwar 16%, 3%, u 0.5%, rispettivament, abbażi tal-proporzjon irrappurtat tal-popolazzjoni tal-Istati Uniti rappreżentata minn gruppi razzjali/etniċi ewlenin.

L-impatt ta' metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C19 u UGT2B17 fuq l-esponiment ta' belzutifan ġie evalwat f'analizi PK tal-popolazzjoni. Abbażi tal-mudell PK tal-popolazzjoni, pazjenti li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C19, UGT2B17, jew ta' UGT2B17 u CYP2C19 flimkien, huma mbassra li jkollhom 1.3, 2.7 jew 3.3 darbiet l-esponimenti (AUC_{0-24hr} fi stat fiss), rispettivament, meta mqabbla ma' pazjent ta' referenza tipika (metabolizzatur estensiv ta' UGT2B17, metabolizzatur estensiv/intermedju ta' CYP2C19) għad-doża rakkomandata. L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat abbażi ta' analizijiet tal-esponiment u r-rispons għall-effikaċja u s-sigurtà u l-profil ta' riskji u l-benefiċċji.

Effetti tal-età, il-ġeneru, l-etniċità, ir-razza u l-piż tal-ġisem

Abbażi ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età (medda: 19 sa 90 sena), il-ġeneru, l-etniċità, ir-razza, u l-piż tal-ġisem (medda: 42.1 sa 166 kg) m'għandhomx effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' belzutifan. Differenzi potenzjali fl-esponiment bejn ir-razze huma possibbli minhabba frekwenzi differenti ta' enzimi li jimmetabolizzaw (ara 'Popolazzjonijiet speċjali - Metabolizzaturi Dgħajfa Doppji ta' UGT2B17 u CYP2C19').

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità minn doži ripetuti

Studji ta' tossiċità orali minn doži ripetuti fil-firien u l-klieb għal sa 3 xhur urew anemija fid-doži kollha, inkluż f'livelli ta' esponiment aktar baxxi mil-livelli ta' esponiment tal-bnedmin. Għalkemm l-anemija kienet reversibbli, dan huwa rilevanti għall-bnedmin.

Karċinogenesi

Sar studju dwar ir-riskju ta' kanċer fil-ġrieden rasH2 transġeniċi ta' 26 ġimgħa b'belzutifan f'doži sa 600 mg/kg/jum, li jikkorrispondu għal esponimenti sa 28 darba l-esponiment tal-bniedem bid-doża approvata. Ma ġiet osservata l-ebda sejba neoplastika relatata ma' belzutifan fi kwalunkwe livell ta' doża u ma ġie identifikat l-ebda riskju ta' kanċer fl-istudju.

Mutaġenesi

Belzutifan ma kienx ġenotossiku f' mutagenesi batterjali u f' assaġġi tal-mikronukleu in vitro, u f' assaġġi tal-mikronukleu tal-firien *in vivo* f' esponiment tal-bnedmin ta' 1.7 darbiet.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Ma sarux studji b' belzutifan dwar il-fertilità. Fl-istudju ta' 3 xhur dwar it-tossiċità minn dozi ripetuti fil-firien, ġew osservati atrofiġja/deġenerazzjoni testikolari irriversibbli u oligospermija f' esponimenti aktar baxxi mill-esponiment tal-bnedmin fid-doża rakkomandata ta' 120 mg kuljum. L-ebda tossiċità testikolari ma ġiet osservata fil-klieb sa esponiment simili għall-esponiment tal-bnedmin. Ma kien hemm l-ebda sejba fl-organi riproduttivi femminili fi studji dwar it-tossiċità li damu 3 xhur fil-firien jew fil-klieb, iżda HIF-2 α għandha rwol funzjonali fl-utru waqt l-impjantazzjoni tal-embrijun u l-istabbiliment tat-tqala fil-ġrieden. L-inibizzjoni ta' HIF-2 α bl-esponiment għal belzutifan għandha l-potenzjal li tinterferixxi mal-impjantazzjoni tal-embrijun, li twassal għal indeboliment tal-fertilità femminili.

Fi studju dwar l-iżvilupp embrijo-fetali tal-firien, l-għoti ta' belzutifan waqt l-organogenezi kkawża letalità embrijo-fetali sa 100%, tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu, u anormalitajiet skeletriċi tal-fetu f' esponimenti simili għal jew inqas mill-esponiment tal-bnedmin fid-doża rakkomandata ta' 120 mg kuljum.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Hypromellose acetate succinate
Cellulose microcrystalline (E460)
Mannitol (E421)
Croscarmellose sodium (E468)
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja b'rita:

Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-aluminju/aluminju.
Pakkett li fih 90 (3 kartuni ta' 30 pillola) pillola miksijin b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1893/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta' Frar 2025

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel it-tneġġja ta' WELIREG f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa, li jinkludi media tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-ghodda tal-pariri dwar is-sigurtà, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali. Il-kard tal-pazjent hija inkluża fil-pakkett.

L-ghodod tal-pariri dwar is-sigurtà għandhom l-għan li joffru informazzjoni dwar miżuri kontraċettivi xierqa sabiex tiġi evitata t-tqala f'pazjenti nisa ttrattati b'belzutifan.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn WELIREG ikun tqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal li huma mistennija li jiktbu riċetta jew jużaw WELIREG, rispettivament ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
- Kard tal-pazjent

Materjal edukattiv għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

- Belzutifan jista' jikkawża ħsara lill-embriju jew lill-fetu, inkluż it-telf tal-fetu, meta jinġhata lil mara tqila.
- Belzutifan huwa kontraindikatur f'nisa tqal ittrattati għal tumuri assoċjati mal-marda von Hippel-Lindau (VHL).
- Belzutifan m'għandux jintuza waqt it-tqala f'nisa ttrattati għal karċinoma taċ-ċelluli renali hlief jekk il-kundizzjoni klinika tkun teħtieġ trattament b'belzutifan.
- Dettalji dwar kif jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' esponiment waqt it-tqala għal nisa li jistgħu joħorġu tqal abbażi ta' dan li ġej:
 - Għandu jsir test tat-tqala qabel ma jinbeda t-trattament b'belzutifan.
 - Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw metodu ta' kontraċezzjoni effettiv ħafna waqt it-trattament b'belzutifan u sa mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża.
 - Spjega lill-pazjent li belzutifan jista' jnaqqas l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali. Għalhekk, għandu jintuza metodu ta' kontraċezzjoni mhux ormonali jew is-sieħeb maskili tagħha għandu juża kondom.
 - Il-pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju potenzjali ta' ħsara lill-embriju jew lill-fetu u l-miżuri kontraċettivi xierqa qabel ma jinbeda t-trattament b'belzutifan.
- Il-htieġa li jitwaqqaf it-trattament b'belzutifan jekk tkun ippjanata tqala jew jekk tinstab tqala.
- Kard tal-pazjent hija inkluża fil-pakkett. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jinfurmaw lil kull pazjenta mara li tista' toħroġ tqila qabel il-bidu tat-trattament dwar l-iskop tal-kard tal-pazjent.

Kard tal-pazjent:

- Belzutifan m'għandux jintuza minn nisa tqal minhabba li l-użu ta' belzutifan jista' jikkawża ħsara lill-fetu, inkluż it-telf tal-fetu, meta jintuza waqt it-tqala.
- Lingwaġġ li jiddeskrivi kif jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' esponiment waqt it-tqala abbażi ta' dan li ġej:
 - Għandu jsir test tat-tqala qabel ma jinbeda t-trattament b'belzutifan.
 - Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw metodu ta' kontraċezzjoni effettiv ħafna waqt it-trattament b'belzutifan u sa mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża.
 - Belzutifan jista' jnaqqas l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali. Għalhekk, għandu jintuza metodu ta' kontraċezzjoni mhux ormonali jew is-sieħeb maskili tagħha għandu juża kondom.
 - Jekk isseħħ tqala waqt it-trattament b'belzutifan ikkuntattja lit-tabib li qed jittrattak immedjatament.
- Id-dettalji ta' kuntatt ta' min jordna belzutifan.
- In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jinġhataw istruzzjonijiet biex jikkontrollu mal-professionist tal-kura tas-saħħa tagħhom dwar il-kontraċezzjoni waqt li jkun qiegħed jiehdu belzutifan.
- Aġiti istruzzjonijiet lill-pazjent biex jirreferi għall-PIL għal aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' belzutifan.

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' belzutifan bhala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti bil-marda von Hippel-Lindau li jehtiegu terapija għal karċinoma taċ-ċelluli renali (RCC, <i>renal cell carcinoma</i>), emanġjoblastomi tas-sistema nervuża ċentrali (CNS, <i>central nervous system</i>), jew tumuri newroendokrinali tal-frixa (pNET, <i>pancreatic neuroendocrine tumours</i>) lokalizzati u assoċjati, u li għalihom proċeduri lokalizzati mhumie x adattati, il-MAH għandu jissottometti r-riżultati finali tal-istudju li għaddej MK-6482-004, studju open-label ta' Fażi II bi grupp wieħed għall-investigazzjoni ulterjuri tal-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' belzutifan għat-trattament ta' Karċinoma taċ-Ċelluli Renali assoċjata mal-marda ta' von Hippel-Lindau.	Q1 2027
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' belzutifan bhala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti bil-marda von Hippel-Lindau li jehtiegu terapija għal RCC, emanġjoblastomi tas-CNS, jew pNET lokalizzati u assoċjati, u li għalihom proċeduri lokalizzati mhumie x adattati, il-MAH għandu jissottometti <i>data</i> dwar l-effikaċja u s-sigurtà minn mill-inqas 64 pazjent b'segwitu ta' mill-inqas 24 xahar tal-koorti B1 għall-istudju li għaddej MK-6482-015, studju mingħajr kontroll ta' Fażi II għall-evalwazzjoni tal-effikaċja u s-sigurtà ta' belzutifan f'pazjenti b'tumuri assoċjati mal-marda ta' von Hippel-Lindau li għandhom mill-inqas tumor 1 ta' RCC, pNET, jew feokromoċitoma/paraganglijoma (PPGL, <i>pheochromocytoma/paraganglioma</i>) li jista' jitkejjel.	Q1 2027

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' BARRA – INKLUŻA L-KAXXA BLU**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

WELIREG 40 mg pilloli miksijin b'rita
belzutifan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg belzutifan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita
90 (3 x 30) pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1893/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

WELIREG 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' GEWWA – MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

WELIREG 40 mg pilloli miksijin b'rita
belzutifan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg belzutifan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita
30 pillola miksijin b'rita
Ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/24/1893/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

WELIREG 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

WELIREG 40 mg pilloli
belzutifan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MSD

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Kard tal-pazjent

Informazzjoni importanti għal pazjenti nisa li jistgħu jgħidli tqual

WELIREG (belzutifan)

[Pittogramma]

M'għandekx toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu WELIREG.

Jekk inti tqila:

- Tihux WELIREG għall-marda von Hippel-Lindau.
- Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-użu ta' WELIREG għat-trattament ta' Karċinoma taċ-Ċelluli Renali.
- WELIREG jista' jagħmel hsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek u jikkawża korriment.
- Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti tqila, taħseb li inti tqila, toħroġ tqila, jew trid toħroġ tqila, qabel u waqt it-trattament b'WELIREG.
- It-tabib tiegħek se jagħmillek test tat-tqala qabel ma tibda tieħu WELIREG.

Kontraċezzjoni (prevenzjoni tat-tqala)

- Metodi ta' kontraċezzjoni li fihom l-ormoni - bħal pilloli kontraċettivi, injezzjonijiet, jew garzi li jipprovdi medicina li tgħaddi minn ġol-ġilda - jistgħu ma jahdmux tajjeb waqt li tieħu WELIREG.
- Uża metodu ta' kontraċezzjoni affidabbli mingħajr ormoni jew għid lis-sieheb tiegħek juża kondom biex tipprevjeni t-tqala. Aghmel hekk waqt li tkun qed tieħu WELIREG u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża.
- Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek dwar metodi ta' kontraċezzjoni li jistgħu jkunu tajbin għalik.

Għal aktar informazzjoni, aqra sew il-fuljett ta' tagħrif.

Dettalji ta' kuntatt importanti

Ismi _____

Isem it-tabib tiegħi _____

Telefown tal-uffiċċju _____

[Logo ta' MSD]

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

WELIREG 40 mg pilloli miksijin b'rita belzutifan

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Il-pakkett fih ukoll kard tal-pazjent maħsuba għal nisa li jistgħu joħorġu tqal. Jekk jogħġbok aqraha għax fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek tkun taf biha qabel u waqt it-trattament tiegħek b'WELIREG.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum WELIREG u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu WELIREG
3. Kif għandek tiehu WELIREG
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen WELIREG
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum WELIREG u għalxiex jintuza

WELIREG huwa mediċina għall-kanċer li fiha s-sustanza attiva belzutifan.

WELIREG jintuza għat-trattament ta' adulti li għandhom:

- karċinoma taċ-ċelluli renali (RCC, *renal cell carcinoma*) b'komponent ta' ċelluli ċari, tip ta' kanċer tal-kliwi. Jintuza meta l-kanċer ikun avvanzat (infirx) wara trattamenti immirati lejn is-sistema immunitarja (inibitur ta' PD-1 jew PD-L1) u l-vini/arterji tad-demem bil-kanċer (terapija mmirata lejn VEGF).
- il-marda von Hippel-Lindau (VHL) (kundizzjoni ġenetika li tikkawża t-tkabbir ta' tumuri u ċisti f'ċerti partijiet tal-ġisem) li jeħtieġu trattament għal karċinoma taċ-ċelluli renali (RCC), tumuri fil-moħħ u fis-sinsla tad-dahar magħrufa bħala emanjoblasi tas-sistema nervuża ċentrali, jew tip ta' kanċer tal-frixa msejjaħ tumur newroendokrinali tal-frixa, u li għalih il-kirurgija jew proċeduri lokali oħra mhuwiex adattati.

Is-sustanza attiva f'WELIREG, belzutifan, jimblokka proteina msejjaħ fattur 2 alfa kkaġunat min-nuqqas ta' ossiġnu (HIF-2α). Din il-proteina tgħin biex tikkontrolla kif iċ-ċelluli u l-vini/arterji jikbru, li jista' jkollu rwol fl-iżvilupp u t-tifrix ta' tumuri fil-ġisem.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu WELIREG

Tihux WELIREG

- jekk inti allergiku għal belzutifan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.
- jekk inti tqila u jeħtieġlek tiġi ttrattata għall-marda von Hippel-Lindau (ara s-sezzjoni "Tqala").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tiehu WELIREG:

- jekk għandek problemi bin-nifs
- jekk għandek livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija)
- jekk għandek il-marda ta' von Hippel-Lindau u tumuri fil-moħħ u s-sinsla tad-dahar

Livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija)

It-trattament b'WELIREG jista' jikkawża anemija (livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm). Għid lit-tabib tieghek jekk tiżviluppa xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- qtugħ ta' nifs
- thossok għajjen/a (għeja)
- sturdament
- ġilda pallida.

It-tabib tieghek se jimmonitorjak għal anemija qabel tibda t-trattament b'WELIREG u waqt it-trattament. Jekk tiżviluppa anemija severa t-tabib tieghek jista' jibda t-trattament b'medicini magħrufa li jistimulaw il-produzzjoni ta' ċelluli ħomor tad-demm (aġenti li jistimulaw l-eritropoezi) u/jew trasfużjoni tad-demm u jwaqqaf it-trattament b'WELIREG sakemm l-anemija tgħaddi jew jista' jwaqqaf b'mod permanenti t-trattament b'WELIREG.

Livelli aktar baxxi ta' ossiġenu fid-demm tieghek (nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti)

It-trattament b'WELIREG jista' jikkawża nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti. Għid lit-tabib tieghek jekk tiżviluppa xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- qtugħ ta' nifs
- taħbit tal-qalb mgħaġġel
- nifs mgħaġġel
- tibdil fil-kulur tal-ġilda għal tagħti fil-blu madwar ħalqek
- nuqqas ta' kapacità li tgħid sentenzi shaħ mingħajr ma tieqaf tiehu n-nifs
- għeja mhux tas-soltu
- konfużjoni

It-tabib tieghek se jimmonitorjak għal nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti qabel tibda t-trattament b'WELIREG u waqt it-trattament. Jekk tiżviluppa nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti sever, it-tabib tieghek jista' jibda t-trattament b'terapija bl-ossiġenu jew iwaqqaf it-trattament b'WELIREG. It-trattament b'WELIREG jerga' jinbeda b'doża aktar baxxa. Jekk jerga' jsehh, it-tabib tieghek iwaqqaf it-trattament b'WELIREG.

F'xi każijiet, jekk tiżviluppa nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti li huwa sever ħafna, it-tabib tieghek jista' jwaqqaf it-trattament b'WELIREG b'mod permanenti.

Ħruġ ta' demm f'moħħok u fis-sinsla ta' dahrek (emorragija tas-sistema nervuża ċentrali)

It-trattament b'WELIREG għall-marda ta' von Hippel-Lindau jista' jikkawża ħruġ ta' demm f'moħħok u fis-sinsla ta' dahrek jekk ikollok tumuri fil-moħħ u/jew fis-sinsla tad-dahar. Għid lit-tabib tieghek immedjatement jekk tiżviluppa xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- uġiġħ ta' ras sever
- problemi bil-vista
- ħafna ngħas
- dgħufija severa fuq naħa waħda ta' ġismek
- movimenti tal-muskoli mhux koordinati
- uġiġħ sever fl-għonq jew fid-dahar
- telf ta' sensazzjoni tal-uġiġħ, tat-temperatura u tal-mess

Tfal u adolexxenti

WELIREG mhuwiex irrakkomandat għal tfal u adolexxenti taht l-età ta' 18-il sena. Mhux maghruf jekk WELIREG huwiex sigur u effettiv għall-użu f' dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u WELIREG

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan għaliex WELIREG jista' jaffettwa l-mod ta' kif jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod ta' kif jaħdem WELIREG.

WELIREG jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu l-kontraċettivi ormonali. Waqt li tkun qed tiehu WELIREG u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża tiegħek għandek:

- tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni li ma fihx ormoni (kontraċezzjoni) jew
- tghid lis-sieheb tiegħek juża kondom.

Tqala

Tihux WELIREG għall-marda von Hippel-Lindau jekk inti tqila.

Jekk inti tqila u teħtieġ it-trattament għal RCC, kellew lit-tabib tiegħek dwar l-użu ta' WELIREG.

WELIREG jista' jagħmel ħsara lit-tarbija u jista' jikkawża korrimment. Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

It-tabib tiegħek se jagħmillek test tat-tqala qabel ma tibda tiehu WELIREG.

M'għandekx toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu WELIREG.

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila:

- metodi ta' kontraċezzjoni li fihom l-ormoni - bħal pilloli kontraċettivi, injezzjonijiet, jew garzi li jipprovdi mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda - jistgħu ma jaħdmux tajjeb waqt li tkun qed tiehu WELIREG.
- waqt li tkun qed tiehu WELIREG u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża tiegħek għandek
 - tuża metodu effettiv ta' kontroll tat-twelid li ma fihx ormoni (kontraċezzjoni) jew
 - għid lis-sieheb tiegħek juża kondom.

Kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek dwar metodi ta' kontraċezzjoni li jistgħu jkunu tajbin għalik waqt li tkun qed tiehu WELIREG.

Fertilità

WELIREG jista' jikkawża problemi ta' fertilità fl-irġiel u n-nisa, li jistgħu jaffettwaw il-kapaċità tiegħek li jkollok it-tfal. Kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk dan huwa ta' thassib għalik.

Treddigh

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda':

Mhux maghruf jekk WELIREG jgħaddix fil-ħalib tas-sider tiegħek. Jekk tiehu din il-mediċina meta tkun qed tredda' lit-tarbija, tista' tagħmlilha l-ħsara. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu flimkien jekk tihux WELIREG jew jekk intix se tredda'. Tagħmilx it-tnejn li huma fl-istess ħin. Jekk trid tibda tredda', stenna mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża tiegħek ta' WELIREG.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok sturdut jew ghajjen waqt li tkun qed tiehu WELIREG. Jekk jigri dan, issuqx jew thaddimx magni sakemm ma tibqax thossok sturdut jew ghajjen.

WELIREG fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jigifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu WELIREG

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

- Id-doża rakkomandata hija 120 mg darba kuljum. Hu tliet pilloli ta' 40 mg darba kuljum, madwar l-istess hin kuljum.
- It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament għal żmien qasir jew b'mod permanenti jekk ikollok ċerti effetti sekondarji waqt li tkun qed tiehu WELIREG (ara sezzjoni 4).

Kif għandek tiehdu

Ibla' l-pilloli shaħ — tkissirhomx. Mhux magħruf jekk din il-mediċina taħdimx jekk il-pilloli ma jkunux shaħ.

Tista' tiehu WELIREG mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk tiehu WELIREG aktar milli suppost

Jekk tiehu hafna pilloli, ikkuntattja tabib jew sptar għal parir.

Jekk tinsa tiehu WELIREG

Jekk tinsa tiehu doża ta' WELIREG, hu d-doża li tkun insejt malajr kemm jista' jkun fl-istess jum. Hu d-doża regolari tiegħek ta' WELIREG l-għada.

Jekk tirremetti wara li tiehu WELIREG, tihux doża oħra. Hu d-doża regolari tiegħek ta' WELIREG l-għada.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

WELIREG jista' jikkawża l-effetti sekondarji li ġejjin, li jistgħu jkunu serji (ara sezzjoni 2):

- livelli mnaqqa ta' ċelluli homor tad-demm (anemija) (komuni hafna, jista' jaffettwa lil aktar minn persuna waħda minn kull 10)
- livelli aktar baxxi ta' ossiġenu fid-demm tiegħek (nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti) (komuni hafna, jista' jaffettwa lil aktar minn persuna waħda minn kull 10)
- diffikultà biex tiehu n-nifs (qtuġh ta' nifs) (komuni hafna, jista' jaffettwa lil aktar minn persuna waħda minn kull 10)

Għid lit-tabib tiegħek jekk thoss xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- thossok għajjen/a (gheja)
- ġilda pallida
- qtuġh ta' nifs
- diffikultà biex tiehu n-nifs
- uġiġh fis-sider
- taħbit tal-qalb mghaġġel
- jew sturdament

Jaf ikollok bżonn trasfużjoni tad-demm jekk l-għadd ta' ċelluli homor tad-demm tiegħek ikun baxx wisq. Jaf ikollok bżonn ossiġenu supplimentari jekk il-livelli ta' ossiġenu fid-demm tiegħek ikunu baxxi wisq.

It-tabib tiegħek se jagħmillek it-testijiet tad-demm biex jiċċekkja l-għadd ta' ċelluli homor tad-demm tiegħek u jkejjel il-livell ta' ossiġenu fid-demm qabel u wara t-trattament tiegħek b'WELIREG.

Effetti sekundarji ohra li jistghu jsehhu huma:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- thossok ghajjen/a (gheja)
- thossok stordut
- thossok imdardar (nawsja)
- hruġ ta' demm (emorraġija) (inkluz hruġ ta' demm f' mohħok u fis-sinsla ta' dahrek jekk ikollok emanjoblastomi tas-sistema nervuża ċentrali assoċjati mal-marda ta' von Hippel-Lindau)

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- zieda fil-piż

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekundarji ta' hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen WELIREG

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-fojl tal-folji u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk il-pakkett ikun bil-ħsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih WELIREG

- Is-sustanza attiva hi belzutifan. Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' belzutifan.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma croscarmellose sodium (E468) (ara "WELIREG fih is-sodium" f'sezzjoni 2), hypromellose acetate succinate, magnesium stearate (E470b), mannitol (E421), cellulose microcrystalline (E460), u colloidal anhydrous silica (E551). Il-kisja b'rita fiha indigo carmine aluminium lake (E132), macrogol (E1521), polyvinyl alcohol (E1203), talc (E553b), titanium dioxide (E171).

Kif jidher WELIREG u l-kontenut tal-pakkett

WELIREG huwa pillola miksija b'rita ta' lewn blu, b'forma ovali, imnaqqxa b'177 fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-ohra. WELIREG huwa disponibbli fl-aluminju/fil-folji tal-aluminju. Kull pakkett fih 90 (tliet kartuni ta' 30) pillola miksijin b'rita.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.