

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

WELIREG 40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere filmomhulde tablet bevat 40 mg belzutifan.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).
De blauwe, ovale tablet is ongeveer 13 x 8 mm. Op één kant staat '177'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Niercelcarcinoom (RCC)

WELIREG is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassenen met gevorderd heldercellig niercelcarcinoom met progressie na minimaal twee behandelingen, waarvan ten minste één behandeling met een PD-(L)1-remmer en minimaal twee op VEGF gerichte behandelingen.

Tumoren bij de ziekte van von Hippel-Lindau (VHL)

WELIREG is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS), of neuro-endocriene tumoren in de pancreas (pNET) bij de ziekte van von Hippel-Lindau, en voor wie een lokale procedure niet geschikt is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Alleen gespecialiseerde artsen met ervaring in de behandeling van kanker mogen een behandeling starten en begeleiden.

Dosering

De aanbevolen dosering van WELIREG is 120 mg eenmaal per dag. Dit zijn drie tabletten van 40 mg. De tabletten moeten iedere dag op dezelfde tijd worden ingenomen.

De behandeling moeten worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Gemiste dosis

Als een dosis WELIREG vergeten wordt, kan deze zo snel mogelijk op dezelfde dag alsnog ingenomen worden. De volgende dag moet weer de gebruikelijke dagelijkse dosis ingenomen worden. Er moeten geen extra tabletten ingenomen worden om de gemiste dosis in te halen.

Wanneer er overgegeven is na het innemen van WELIREG, moeten de tabletten niet opnieuw ingenomen worden. De volgende dosis moet dan de volgende dag ingenomen worden.

Dosisaanpassingen

Aanpassingen in de dosis van WELIREG door bijwerkingen zijn samengevat in tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen dosisaanpassingen

Bijwerkingen	Ernst*	Dosisaanpassing
Anemie (zie rubriek 4.4)	Graad 3 (hemoglobine < 4,9 mmol/l (< 8 g/dl, < 80 g/l), transfusie geïndiceerd)	• Tijdelijk stoppen tot de anemie hersteld is tot ≤ graad 2 • Herstarten met dezelfde of een lagere dosis (verlaag met 40 mg). Overweeg permanent stoppen afhankelijk van de ernst en duur van de anemie.
	Graad 4 (levensbedreigend of onmiddellijke interventie geïndiceerd)	• Tijdelijk stoppen tot de anemie hersteld is tot ≤ graad 2 • Herstarten met een lagere dosis (verlaag met 40 mg) of permanent stoppen wanneer opnieuw graad 4 optreedt.
Hypoxie (zie rubriek 4.4)	Graad 3, asymptomatisch (verminderde zuurstofverzadiging in rust (bijvoorbeeld pulsoximeter < 88 % of Pa O ₂ ≤ 55 mm Hg))	• Ga door of stop tijdelijk tot de hypoxie hersteld is tot ≤ graad 2 • Herstarten met een lagere dosis (verlaag met 40 mg) of permanent stoppen afhankelijk van de ernst en duur van de hypoxie
	Graad 3, symptomatisch (verminderde zuurstofverzadiging in rust (bijvoorbeeld pulsoximeter < 88 % of Pa O ₂ ≤ 55 mm Hg))	• Stop tijdelijk tot de hypoxie hersteld is tot ≤ graad 2 • Herstarten met een lagere dosis (verlaag met 40 mg) of permanent stoppen afhankelijk van de ernst en duur van de hypoxie
	Graad 4 (levensbedreigend verzwakte luchtwegen, onmiddellijke interventie nodig (bijvoorbeeld tracheotomie of intubatie))	• Stop permanent
Andere bijwerkingen (zie rubriek 4.8)	Graad 3	• Stop tijdelijk tot de bijwerking hersteld is tot ≤ graad 2 • Overweeg te herstarten met een lagere dosis (verlaag met 40 mg) afhankelijk van de ernst en duur • Stop permanent wanneer opnieuw graad 3 optreedt
	Graad 4	• Stop permanent

*Gebaseerd op de algemene bijwerkingencriteria en -terminologie van het *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE), versie 5.0

Speciale populaties

Ouderen

Bij ouderen wordt geen dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Hieronder valt ook terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen bij patiënten met een milde leverfunctiestoornis (totaal bilirubine $\leq$ bovengrens van normaal (*upper limit of normal* (ULN)) en aspartaataminotransferase (ASAT) $>$ ULN, of totaal bilirubine $>$ 1 tot 1,5 x ULN en iedere ASAT-waarde) of matige leverfunctiestoornis (totaal bilirubine tussen $>$ 1,5 x ULN en $\leq$ 3 x ULN en iedere ASAT-waarde of Child-Pugh B). Belzutifan is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen tot 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

WELIREG moet oraal worden ingenomen.

De tabletten moeten heel doorgeslikt worden. Ze kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten mogen niet worden gebroken, fijngemaakt of gekauwd. Het is namelijk niet bekend of dit de absorptie van belzutifan beïnvloedt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap bij patiënten met tumoren bij de ziekte van VHL (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Anemie

Bij patiënten die belzutifan kregen in klinische onderzoeken is anemie gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op anemie voordat begonnen wordt met, en regelmatig tijdens, de behandeling met belzutifan. Bij patiënten die een graad 3-anemie ontwikkelen, moet belzutifan tijdelijk worden gestopt en de patiënten moeten worden behandeld volgens de standaard medische praktijk, inclusief toediening van erytropoëse-stimulerende middelen (ESA) tot herstel tot graad $\leq$ 2 (zie de productinformatie van ESA's voor meer informatie). Bij terugkerende graad 3-anemie moet belzutifan worden gestopt. Bij patiënten die een graad 4-anemie ontwikkelen moet tijdelijk worden gestopt met belzutifan en permanent worden gestopt bij terugkerende graad 4-anemie (zie rubriek 4.2).

Hypoxie

Bij patiënten die belzutifan kregen in klinische onderzoeken is hypoxie gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op zuurstofsaturatie met pulsoximetrie voordat begonnen wordt met, en regelmatig tijdens, de behandeling met belzutifan. Bij asymptomatische graad 3-hypoxie moet overwogen worden zuurstof toe te dienen en de behandeling voort te zetten of tijdelijk te stoppen. Er moet herstart worden met een lagere dosis belzutifan wanneer de behandeling tijdelijk gestopt is. Bij patiënten die een symptomatische graad 3-hypoxie ontwikkelen, moet belzutifan tijdelijk worden gestopt. De hypoxie moet behandeld worden en belzutifan moet herstart worden met een lagere dosis. Als symptomatische hypoxie

blijft terugkomen, moet de behandeling permanent gestopt worden. De behandeling moet permanent gestopt worden bij graad 4-hypoxie (zie rubriek 4.2).

Embryo-foetale toxiciteit: vrouwen die zwanger kunnen worden

Belzutifan kan bij de mens embryo-foetale schade veroorzaken, inclusief verlies van de foetus (zie rubrieken 4.6 en 5.3). Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet een zwangerschapstest worden gedaan voordat de behandeling met belzutifan wordt gestart.

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met belzutifan en tot en met minimaal 1 week na de laatste dosis vanwege het potentiële risico voor de foetus (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

Bloeding in het CZS bij patiënten met hemangioblastomen van het CZS (CZS-HB) bij de ziekte van VHL

Bloedingen in het CZS, waaronder die met fatale afloop, zijn waargenomen bij patiënten met CZS-HB bij de ziekte van VHL. Artsen moeten letten op symptomen of tekenen van CZS-bloeding bij patiënten met CZS-HB bij de ziekte van VHL die worden behandeld met belzutifan.

Informatie over hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Uit farmacogenomische en *in-vitro*-onderzoeken blijkt dat belzutifan wordt gemetaboliseerd door UGT2B17 en CYP2C19, en dat belzutifan CYP3A4 op een concentratie-afhankelijke manier induceert.

Effecten van belzutifan op andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van belzutifan met CYP3A4-substraten, waaronder hormonale anticonceptiva, verlaagt de concentraties van de CYP3A4-substraten. Hierdoor kan de werkzaamheid van deze substraten verminderen. De omvang van deze afname kan groter zijn bij patiënten die zowel UGT2B17 als CYP2C19 traag metaboliseren (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van belzutifan met gevoelige CYP3A4-substraten, waarbij een minimale concentratiedaling kan leiden tot therapeutisch falen van het substraat, moet worden vermeden. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet de dosis van het gevoelige CYP3A4-substraat worden verhoogd volgens de samenvatting van de productkenmerken.

Gelijktijdige toediening van belzutifan met hormonale anticonceptiva kan ervoor zorgen dat deze vorm van anticonceptie onvoldoende is (zie rubrieken 4.4 en 4.6). Ook kan het aantal doorbraakbloedingen toenemen. Patiënten die hormonale anticonceptiva gebruiken, moet worden geadviseerd een alternatieve, niet-hormonale anticonceptiemethode te gebruiken, of hun mannelijke partner moet een condoom gebruiken tijdens de behandeling met belzutifan.

In een klinische studie resulteerde herhaalde eenmaaldaagse toediening van 120 mg belzutifan in een 40 % lagere oppervlakte onder de curve (*area under the curve* (AUC)) van midazolam. Dit effect komt overeen met een zwakke CYP3A4-inductor. Belzutifan kan matige CYP3A4-inductie vertonen bij patiënten met een hogere plasmablootstelling aan belzutifan (zie rubriek 5.2).

Op basis van *in-vitro*-gegevens wordt remming van MATE-2K door belzutifan verwacht bij klinisch relevante blootstellingen. Remming van MATE-1 kan niet worden uitgesloten.

In-vitro is belzutifan een CYP2B6- en CYP2C8-inductor. Er zijn geen *in-vivo*-onderzoeken uitgevoerd. Gelijktijdige toediening met belzutifan kan leiden tot een klinisch relevante afname van de plasmaconcentratie van gevoelige CYP2B6- en/of CYP2C8-substraten.

Effecten van andere geneesmiddelen op belzutifan

Gelijktijdige toediening van belzutifan met remmers van UGT2B17 of CYP2C19 verhoogt de plasmablootstelling van belzutifan. Hierdoor kan de incidentie en ernst van bijwerkingen van belzutifan toenemen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op anemie en hypoxie. De dosis van belzutifan moet worden verlaagd zoals aanbevolen.

De effecten van sterke CYP2C19-inductoren op de blootstelling aan belzutifan zijn nog niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd op zwangerschap voordat de behandeling met belzutifan wordt gestart.

Belzutifan kan embryo-foetale schade veroorzaken, inclusief verlies van de foetus, wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw (zie rubrieken 4.4 en 5.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met belzutifan en tot en met ten minste 1 week na de laatste dosis. Belzutifan kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderen. Patiënten die hormonale anticonceptiva gebruiken, moet worden geadviseerd een alternatieve, niet-hormonale anticonceptiemethode te gebruiken, of hun mannelijke partner moet een condoom gebruiken tijdens de behandeling met belzutifan (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen of weinig gegevens over het gebruik van belzutifan bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Niercelcarcinoom

Belzutifan mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met belzutifan vereist.

Tumoren bij de ziekte van VHL

Belzutifan is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Als een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling met belzutifan, moet de behandeling worden gestaakt.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de aanwezigheid van belzutifan of de metabolieten ervan in moedermelk bij de mens, de effecten ervan op het kind dat borstvoeding krijgt, of op de melkproductie. Adviseer vrouwen geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met belzutifan en tot en met 1 week na de laatste dosis vanwege het risico op ernstige bijwerkingen bij kinderen die borstvoeding krijgen.

Vruchtbaarheid

Uit onderzoek bij dieren blijkt dat belzutifan de vruchtbaarheid kan verminderen bij mannen en vrouwen die zich kunnen voortplanten (zie rubriek 5.3). Patiënten moeten worden geïnformeerd over dit potentiële risico. De omkeerbaarheid van het effect op de vruchtbaarheid is onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Belzutifan heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken. Duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden na toediening van belzutifan (zie rubriek 4.8).

Patiënten moet worden geadviseerd niet te rijden en geen machines te gebruiken, totdat ze er redelijk zeker van zijn dat de behandeling met belzutifan geen nadelige invloed op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van belzutifan werd in klinische onderzoeken geëvalueerd bij 576 patiënten met gevorderde solide tumoren en gelokaliseerde tumoren bij de ziekte van VHL. De patiënten kregen eenmaal daags 120 mg belzutifan. De mediane blootstellingsduur aan belzutifan was 9,2 maanden (spreiding: 0,1 tot 55,4 maanden).

De meest voorkomende bijwerkingen tijdens de behandeling met belzutifan waren anemie (84,2 %), vermoeidheid (42,7 %), misselijkheid (24,1 %), dyspneu (21,4 %), duizeligheid (17,9 %) en hypoxie (16,3 %).

De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 waren anemie (28,8 %) en hypoxie (12,2 %). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren hypoxie (7,1 %), anemie (4,7 %) en dyspneu (1,2 %).

De meest voorkomende bijwerkingen waardoor de behandeling met belzutifan tijdelijk moest worden gestopt waren anemie (7,1 %), hypoxie (5,4 %), vermoeidheid (2,6 %), misselijkheid (2,4 %), dyspneu (1,7 %) en duizeligheid (1,6 %). De meest voorkomende bijwerkingen waardoor de dosis belzutifan moest worden verlaagd waren hypoxie (6,3 %), anemie (3,8 %) en vermoeidheid (1,7 %). De meest voorkomende bijwerking waardoor de behandeling met belzutifan permanent moest worden gestopt was hypoxie (1,4 %).

Tabel met bijwerkingen

In tabel 2 staan bijwerkingen die in de gepoolde dataset zijn gemeld voor patiënten die met belzutifan werden behandeld (n=576) of die gerapporteerd zijn bij gebruik in de praktijk. Deze bijwerkingen zijn weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten die belzutifan kregen*

Bijwerking	Alle graden	Graad 3 - 4
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Anemie [†]	Zeer vaak	Zeer vaak
Zenuwstelselaandoeningen		
Duizeligheid	Zeer vaak	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Dyspneu	Zeer vaak	Vaak
Hypoxie	Zeer vaak	Zeer vaak
Bloedvataandoeningen		
Hemorragie [‡]	Zeer vaak	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Misselijkheid	Zeer vaak	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Vermoeidheid	Zeer vaak	Vaak
Onderzoeken		
Gewichtstoename	Vaak	Vaak

*De onderliggende ziekte kan bijdragen aan de bijwerkingenfrequenties in tabel 2

[†]Anemie omvat bloedarmoede en verlaagd hemoglobine.

[‡] Hieronder vallen verschillende bloedingen op verschillende plaatsen die niet afzonderlijk worden vermeld.

Bloedingstermen die optraden bij 5 of meer patiënten die met belzutifan werden behandeld, waren: hematurie, hemoptysis, kneuzing en bloedneus (elke graad) en hematurie (graad 3-4).

Hieronder vallen bloedingen van het CZS (een geval met een fatale afloop is gemeld) (zie rubriek 4.4)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Anemie (zie rubriek 4.4)

Anemie kwam voor bij 83 % van de patiënten met gevorderd RCC die belzutifan kregen. 32 % had graad 3- en 0,5 % had graad 4-anemie. De mediane duur tot het optreden van anemie was 29 dagen (spreiding: 1 dag tot 27 maanden). Van de patiënten met anemie kreeg 22 % alleen transfusies, 20 % van de patiënten kreeg alleen ESA's en 14 % kreeg zowel een transfusie als ESA's. Het mediane aantal ESA-doses dat aan patiënten werd toegediend was 6,5 (spreiding: 1-87). Patiënten kregen een ESA op basis van het hemoglobinegehalte en het oordeel van de arts (zie rubriek 5.1).

Anemie kwam voor bij 90,2 % van de patiënten met tumoren bij de ziekte van VHL die belzutifan kregen. 11,5 % van de patiënten had graad 3-anemie. De mediane duur tot het optreden van alle graden anemie was 30 dagen (spreiding: 1 dag tot 8 maanden). Van de patiënten met anemie kreeg 1,8 % alleen transfusies, 16,4 % kreeg alleen ESA's en 9,1 % van de patiënten kreeg zowel een transfusie als ESA's. Het mediane aantal ESA-doses dat aan patiënten werd toegediend was 5 (spreiding: 1-35). Patiënten kregen een ESA op basis van het hemoglobinegehalte en het oordeel van de arts (zie rubriek 5.1).

De incidentie van graad 3-anemie nam toe bij hogere blootstelling aan belzutifan bij patiënten met een hemoglobinegehalte bij aanvang < 12 g/dl (zie rubriek 4.4).

Hypoxie (zie rubriek 4.4)

Hypoxie kwam voor bij 15 % van de patiënten met gevorderd RCC die belzutifan kregen. 10 % van de patiënten had graad 3-hypoxie en 0,3 % had graad 4-hypoxie. Van de patiënten met hypoxie werd 70 % behandeld met zuurstof. De mediane duur tot het optreden van hypoxie was 31 dagen (spreiding: 1 dag tot 21 maanden).

Hypoxie (graad 3) werd gerapporteerd bij 1,6 % van de patiënten met tumoren bij de ziekte van VHL die belzutifan kregen. De mediane duur tot het optreden van hypoxie was 56 dagen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosis belzutifan. Stop bij een vermoedelijke overdosis zo nodig met belzutifan en geef ondersteunende zorg. De hoogste dosis belzutifan die klinisch werd onderzocht, was een totale dagelijkse dosis van 240 mg (tweemaal daags 120 mg of eenmaal daags 240 mg). Graad 3-hypoxie kwam voor bij tweemaal daags 120 mg. Graad 4-trombocytopenie kwam voor bij eenmaal daags 240 mg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, andere antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX74

Werkingsmechanisme

Belzutifan is een remmer van de transcriptiefactor hypoxie-induceerbare factor 2 alfa (HIF-2 α). Bij normale zuurstofniveaus wordt HIF-2 α afgebroken door het VHL-eiwit. Bij verslechterde VHL-eiwitfunctie hoopt HIF-2 α zich op. Hierdoor verplaatst HIF-2 α zich naar de celkern en reguleert de expressie van genen die te maken hebben met celproliferatie, angiogenese en tumorgroei. Belzutifan bindt aan HIF-2 α . Bij hypoxie of verslechterde VHL-eiwitfunctie blokkeert belzutifan de HIF-2 α -HIF-1 β -interactie. Dit leidt tot minder transcriptie en expressie van de doelgenen van HIF-2 α .

Farmacodynamische effecten

De plasmaspiegels van erytropoëetine (EPO) werden bij patiënten gemonitord als een farmacodynamische marker voor HIF-2 α -remming. Verlagingen van EPO bleken afhankelijk van de dosis/blootstelling. Een plateau-effect van deze verlaging van EPO werd waargenomen bij blootstellingen aan hogere doses dan eenmaal daags 120 mg. De maximale EPO-suppressie trad op na twee weken opeenvolgende toediening van belzutifan (gemiddelde procentuele afname ten opzichte van de uitgangswaarde van ongeveer 60 %). De gemiddelde EPO-waarden keerden na 12 weken behandeling geleidelijk terug naar de uitgangswaarden.

Bij de aanbevolen dosis (eenmaal daags 120 mg) voor belzutifan waren er geen klinisch relevante effecten op het QTc-interval.

Klinische werkzaamheid

Klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met gevorderd niercelcarcinoom (RCC)

De werkzaamheid van belzutifan werd geëvalueerd in LITESPARK-005. Dit was een open-label, gerandomiseerd, klinisch fase 3-onderzoek met een werkzaam bestanddeel als controle. In dit onderzoek werd belzutifan vergeleken met everolimus bij 746 patiënten. Deze patiënten hadden inoperabel, lokaal gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC met progressie na opeenvolgende behandeling met PD-1/L1 checkpoint-remmers en op VEGF-receptor gerichte behandelingen, of als combinatie. De patiënten mochten maximaal 3 eerdere behandelingen hebben gehad en moesten een meetbare ziekte hebben volgens RECIST v1.1. Patiënten met hypoxie, actieve metastasen van het CZS en klinisch significante hartziekten waren uitgesloten van deelname aan het onderzoek. De patiënten werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar eenmaal daags orale toediening van 120 mg belzutifan of 10 mg everolimus. De randomisatie werd gestratificeerd op basis van de risicocategorieën van het 'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)' (gunstig versus gemiddeld versus slecht) en het aantal eerdere op de VEGF-receptor gerichte behandelingen (1 versus 2-3).

De patiënten werden radiologisch geëvalueerd in week 9 vanaf de dag van randomisatie. Vervolgens elke 8 weken tot en met week 49, daarna elke 12 weken.

Van de 746 patiënten in LITESPARK-005 kregen 369 patiënten twee of meer behandelingen, waarvan ten minste één behandeling met een PD-(L)1-remmer en minimaal twee op VEGF gerichte behandelingen. De uitgangskarakteristieken van deze patiënten waren: mediane leeftijd van 63 jaar (spreiding: 33 tot en met 82 jaar), 40 % was 65 jaar of ouder, 11 % was 75 jaar of ouder, 79 % was man, 78 % was wit, 12 % was Aziatisch en 1 % was zwart of Afro-Amerikaans. 42 % had ECOG-prestatiestatus 0 en 56 % had ECOG-prestatiestatus 1. Eerdere behandelingen: 17 % van de patiënten had 2 eerdere behandelingen gehad, 81 % 3 eerdere behandelingen en 2 % 4 eerdere behandelingen. De patiëntenverdeling per IMDC-risicocategorie was 22 % gunstig, 66 % gemiddeld en 12 % slecht.

De primaire uitkomstmaten voor de werkzaamheid waren progressievrije overleving (PFS) bepaald met BICR met behulp van RECIST v1.1, en totale overleving (OS). Secundaire uitkomstmaten voor de werkzaamheid waren het objectieve responspercentage (ORR) en de responsduur (DOR) bepaald met BICR met behulp van RECIST v1.1.

In de totale populatie toonde het onderzoek statistisch significante verbeteringen aan van PFS (HR: 0,75 [95 %-BI 0,63; 0,90], p-waarde 0,00077) en ORR (21,9 % versus 3,5 %, p-waarde < 0,00001) voor patiënten gerandomiseerd naar belzutifan vergeleken met everolimus in een vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse (mediane follow-upduur van 13,5 maanden [spreiding: 0,2 tot 31,8 maanden]).

In tabel 3 staan de belangrijkste werkzaamheidsmetingen van het deel van de patiënten dat twee of meer behandelingen, waarvan ten minste één behandeling met een PD-(L)1-remmer en minimaal twee op VEGF gerichte behandelingen in LITESPARK-005 kreeg. De KM-curve voor PFS en OS staan in figuren 1 en 2.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten (beoordeeld met BICR) in LITESPARK-005 voor patiënten die twee of meer behandelingen kregen, waarvan ten minste één behandeling met een PD-(L)1-remmer en minimaal twee op VEGF gerichte behandelingen

Eindpunt	Belzutifan n=187	Everolimus n=182
PFS*		
Aantal voorvallen, n (%)	127 (67,9 %)	130 (71,4 %)
Mediane† PFS in maanden (95 %-BI)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
Hazard ratio‡ (95 %-BI)	0,73 (0,57; 0,94)	
OS†		
Aantal voorvallen, n (%)	128 (68,1 %)	125 (68,7 %)
Mediane† OS in maanden (95 %-BI)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
Hazard ratio‡ (95 %-BI)	0,94 (0,74; 1,21)	
ORR* % (95 %-BI)	24,1 % (18,1; 30,8)	3,3 % (1,2; 7,0)
Complete respons, n (%)	5 (2,7 %)	0 (0 %)
Partiële respons, n (%)	40 (21,4 %)	6 (3,3 %)
Responsduur*		
Mediaan in maanden (bereik)	NB (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

* Gebaseerd op de eerste vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse (mediane follow-upduur van 13,5 maanden)

† Volgens product-limiet (Kaplan-Meier) methode voor gecensureerde data

‡ Gebaseerd op het Cox-regressie-model

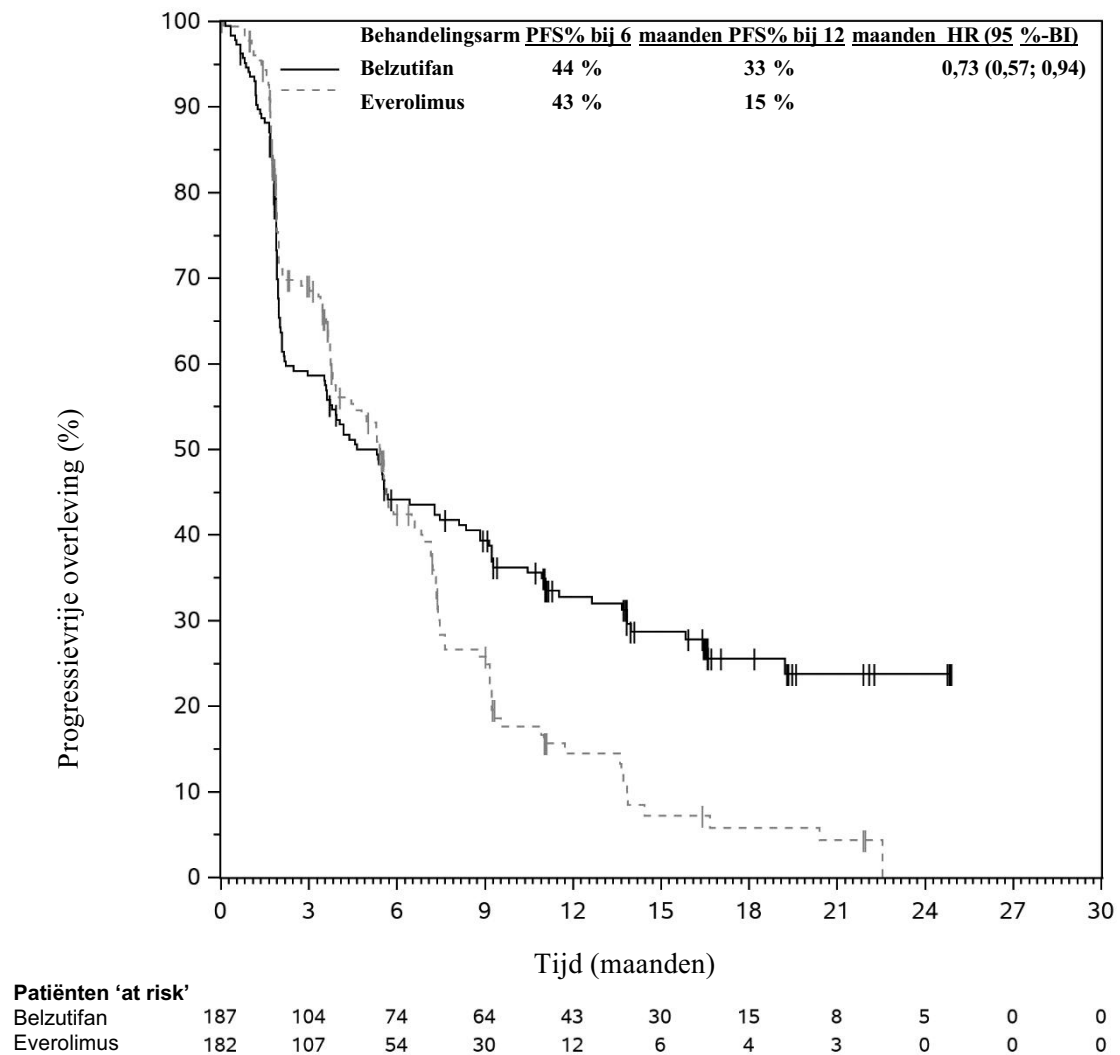
† Gebaseerd op de eindanalyse (mediane follow-upduur van 19,6 maanden).

+ Geeft aan dat de reactie doorloopt

NB = Niet bereikt

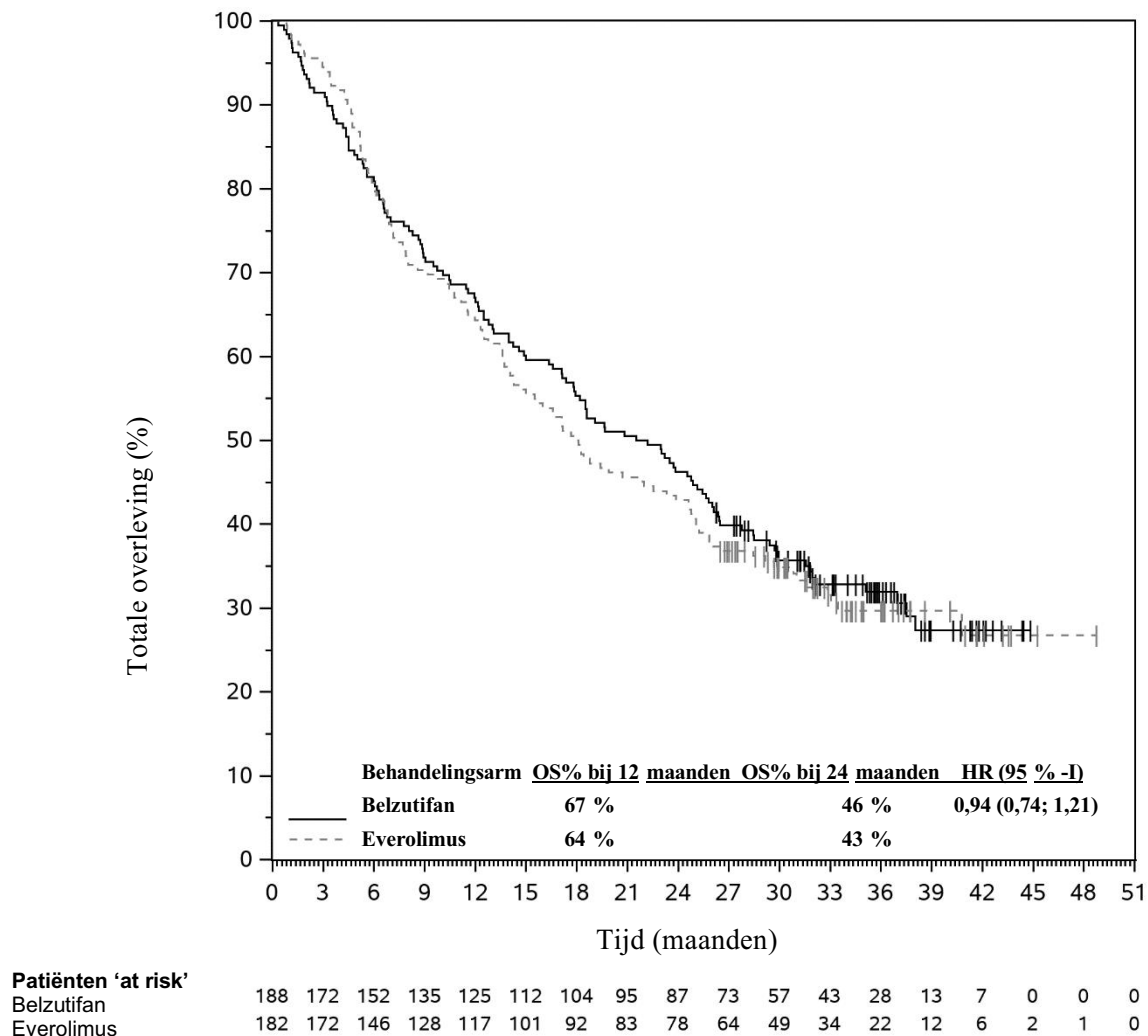
De mediane tijd tot respons (TTR) was 3,7 maanden (spreiding: 1,7-16,6) in de belzutifanarm en 3,0 maanden (spreiding: 1,8-5,4) in de everolimusarm (mediane follow-upduur van 13,5 maanden) in de subgroep patiënten die twee of meer behandelingen kregen waarvan ten minste één behandeling met een PD-(L)1-remmer en minimaal twee op VEGF gerichte behandelingen in LITESPARK-005.

Figuur 1: Kaplan-Meier curve voor progressievrije overleving per behandelarm in LITESPARK-005 voor patiënten die twee of meer behandelingen kregen waarvan ten minste één behandeling met een PD-(L)1-remmer en minimaal twee op VEGF gerichte behandelingen*



* Mediane follow-upduur van 13,5 maanden

Figuur 2: Kaplan-Meier curve voor totale overleving per behandelarm in LITESPARK-005 voor patiënten die twee of meer behandelingen kregen waarvan ten minste één behandeling met een PD-(L)1-remmer en minimaal twee op VEGF gerichte behandelingen*



* Mediane follow-upduur van 19,6 maanden

Klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met tumoren bij de ziekte van von Hippel-Lindau (VHL)

De werkzaamheid van belzutifan werd onderzocht in LITESPARK-004. Dit was een open-label, klinisch fase 2-onderzoek bij 61 patiënten met de ziekte van VHL met ten minste één meetbare solide tumor (zoals gedefinieerd door RECIST v1.1). Deze tumor bevond zich in de nier en een onmiddellijke operatie hiervoor was niet nodig. De patiënten konden ook andere tumoren bij de ziekte van VHL hebben, zoals hemangioblastomen in het CZS en pNET. De patiënten kregen eenmaal daags 120 mg belzutifan. Ongeveer 12 weken na de start van de behandeling werden de patiënten radiologisch beoordeeld en daarna elke 12 weken. De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit. De patiënten moesten een ECOG PS van 0 of 1 hebben. Patiënten met enig bewijs voor metastasen, hetzij RCC of andere tumoren bij de ziekte van VHL, een onmiddellijke noodzaak voor een chirurgische ingreep voor de behandeling van de tumor, een grote chirurgische ingreep uitgevoerd binnen 4 weken voorafgaand aan de deelname van het onderzoek, een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis binnen 6 maanden voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, of voorafgaande systemische behandelingen voor RCC bij de ziekte van VHL waren uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

Van de 61 patiënten die deelnamen aan LITESPARK-004 waren de populatiekenmerken: mediane leeftijd van 41 jaar, 3,3 % 65 jaar of ouder, 52,5 % man, 90,2 % wit, 82,0 % had een ECOG PS van 0 en 16,4 % had een ECOG PS van 1. 77 % procent van de patiënten had eerder een RCC-operatie ondergaan. Andere tumoren bij de ziekte van VHL bij patiënten waren pancreaslaesies (100,0 %), hemangioblastomen van het

CZS (82,0 %) en retinale angiomen (19,7 %). 36,1 % van de pancreaslaesies waren neuro-endocriene tumoren van de pancreas.

Het primaire werkzaamheidseindpunt voor de behandeling van RCC-tumoren bij de ziekte van VHL was ORR gemeten met een radiologische beoordeling met behulp van RECIST v1.1, beoordeeld door een centrale onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC). Andere werkzaamheidseindpunten waren DOR en TTR. ORR en DOR voor andere tumoren bij de ziekte van VHL werden beoordeeld als secundaire werkzaamheidseindpunten.

In tabel 4 staan de werkzaamheidsresultaten voor RCC-tumoren bij de ziekte van VHL in LITESPARK-004, gebaseerd op een tussentijdse analyse met een mediane follow-upduur van 49,7 maanden.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten voor RCC-tumoren bij de ziekte van VHL in LITESPARK-004

Eindpunt	Belzutifan n=61
ORR* % (95 %-BI)	67,2 % (54,0; 78,7)
Complete respons	11,5 %
Partiële respons	55,7 %
Responsduur[†]	
Mediaan in maanden (spreiding)	NB (8,6+; 44,4+)
% met duur ≥ 12 maanden	100,0 %
Tijd tot respons	
Mediaan in maanden (spreiding)	11,1 (2,7; 41,2)

Werkzaamheidsgegevens bij een mediane follow-upduur van 49,7 maanden (cut-off datum 3 april 2023)

*Respons: beste objectieve respons bevestigd als complete respons of partiële respons

[†]Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

+ Geeft aan dat de reactie doorloopt

NB = Niet bereikt

De werkzaamheidseindpunten voor de behandeling van andere tumoren bij de ziekte van VHL zijn ORR en DOR, zoals beoordeeld door het IRC met behulp van RECIST v1.1. Deze resultaten staan in tabel 5.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten voor belzutifan voor andere tumoren bij de ziekte van VHL

	Belzutifan n=61	
Eindpunt	Patiënten met evalueerbare hemangioblastomen in het CZS n=50	Patiënten met evalueerbare neuro- endocriene tumoren in de pancreas n=22
ORR* % (95 %-BI)	48 % (33,7; 62,6)	90,9 % (70,8; 98,9)
Complete respons	8,0 %	50,0 %
Partiële respons	40,0 %	40,9 %
Responsduur[†]		
Mediaan in maanden (spreiding)	NB (0,0+; 47,5+)	NB (11,0+; 48,3+)
% met duur ≥ 12 maanden	95,5 %	100,0 %

Werkzaamheidsgegevens met een mediane follow-upduur van 49,7 maanden (cut-off datum 3 april 2023)

*Respons: beste objectieve respons bevestigd als complete respons of partiële respons

[†]Gebaseerd op Kaplan-Meier schatting

+ Geeft aan dat de reactie doorloopt

NB = Niet bereikt

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met belzutifan in alle subgroepen van pediatrische patiënten met niertumoren en de ziekte van VHL (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij pediatrische patiënten).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van belzutifan is vergelijkbaar bij gezonde proefpersonen en patiënten met solide tumoren, waaronder gevorderd RCC. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse is de gesimuleerde geometrisch gemiddelde *steady-state* (CV %) $C_{\max}$ 1,5 mcg/ml (46 %). De AUC_{0-24h} is 20,8 mcg•uur/ml (64 %) bij patiënten behandeld met 120 mg belzutifan. De *steady state* wordt na ongeveer 3 dagen bereikt.

Absorptie

Na orale toediening van een enkele dosis van 120 mg belzutifan werden de belzutifan-piekplasmaconcentraties (mediane $T_{\max}$) 1 tot 2 uur na de dosis bereikt.

Effect van voedsel

Een vetrijke en calorierijke maaltijd vertraagde de belzutifan-piekconcentratie met ongeveer 2 uur, maar er was geen effect op de blootstelling (AUC). Er was een bescheiden daling van de $C_{\max}$ met 24 % na het eten van een vetrijke, calorierijke maaltijd. Dit was klinisch niet relevant. Daarom kan belzutifan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse is het gemiddelde (CV %) distributievolume 120 l (28,5 %). De plasma-eiwitbinding van belzutifan is 45 %. De bloed-plasmaconcentratieverhouding van belzutifan is 0,88.

Biotransformatie

Belzutifan wordt voornamelijk gemetaboliseerd door UGT2B17 en CYP2C19 en in mindere mate door CYP3A4. Zowel UGT2B17 als CYP2C19 vertonen genetisch polymorfisme (zie 'Speciale populaties - Trage metabolisierders van UGT2B17 en CYP2C19').

In-vitro-beoordeling van geneesmiddelinteracties

Belzutifan is een substraat van UGT2B17, CYP2C19 en CYP3A4. Actief transport speelt geen belangrijke rol bij het metabolisme van belzutifan. Belzutifan is geen remmer van CYP-enzymen, UGT-enzymen of transporters met uitzondering van MATE-2K en mogelijk MATE-1. Belzutifan induceert CYP1A2 niet, maar wel CYP2B6, CYP2C8 en CYP3A4 op een concentratieafhankelijke manier (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse is de gemiddelde (CV %) klaring 5,89 l/uur (60,6 %). De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 14 uur.

Na orale toediening van radioactief gelabeld belzutifan aan gezonde proefpersonen werd ongeveer 49,6 % van de dosis uitgescheiden in de urine en 51,7 % in de feces (voornamelijk als inactieve metabolieten). Ongeveer 6 % van de dosis werd ongemetaboliseerd in de urine teruggevonden.

Lineariteit/non-lineariteit

De plasma- $C_{\max}$ en AUC stegen proportioneel in het dosisbereik van 40 tot 120 mg.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse van belzutifan bij gezonde proefpersonen en patiënten met kanker werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de gemiddelde blootstelling aan belzutifan tussen proefpersonen met een normale nierfunctie en proefpersonen met een milde en matige nierfunctiestoornis (geëvalueerd door de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (*estimated glomerular filtration rate* - eGFR)). In een speciaal farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met nierfalen in het eindstadium daalde de blootstelling aan belzutifan (AUC_{0-INF}) vóór hemodialyse met 6 %. De blootstelling aan belzutifan nam met 14 % toe na hemodialyse (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse van belzutifan bij gezonde proefpersonen en patiënten met kanker werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de gemiddelde blootstelling aan belzutifan tussen proefpersonen met een normale leverfunctie (totaal bilirubine en ASAT $\leq$ ULN) en proefpersonen met een milde leverfunctiestoornis (totaal bilirubine $\leq$ ULN en ASAT $>$ ULN of totaal bilirubine $>$ 1 tot 1,5 x ULN en iedere ASAT-waarde). In een speciaal farmacokinetisch onderzoek nam de blootstelling aan belzutifan (AUC_{0-INF}) met 52 % toe bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B). Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn niet onderzocht (zie rubriek 4.2).

Trage metaboliseerders van UGT2B17 en CYP2C19

Patiënten die zowel UGT2B17 als CYP2C19 traag metaboliseren hebben een hogere blootstelling aan belzutifan. Hierdoor kan de incidentie en ernst van bijwerkingen van belzutifan verhoogd zijn. Dit moet nauwlettend in de gaten worden gehouden (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Belzutifan wordt voornamelijk gemetaboliseerd door UGT2B17 en CYP2C19. De activiteit van deze enzymen varieert tussen personen met verschillende genetische varianten. Dit kan invloed hebben op de concentraties van belzutifan. Trage metaboliseerders zijn personen zonder enzymactiviteit. Bij patiënten die zowel UGT2B17 als CYP2C19 traag metaboliseren, kan CYP3A4 een belangrijke eliminatieroute zijn.

Ongeveer 15 % van de witte mensen, 11 % van de Latijns-Amerikaanse mensen, 6 % van de Afro-Amerikanen, 38 % van de Zuid-Aziaten en 70 % van de Oost-Aziaten zijn trage metaboliseerders van UGT2B17. Ongeveer 2 % van de witte mensen, 1 % van de Latijns-Amerikaanse mensen, 5 % van de Afro-Amerikanen, 8 % van de Zuid-Aziaten en 13 % van de Oost-Aziaten zijn trage metaboliseerders van CYP2C19. Ongeveer 0,3 % van de witte mensen, 0,1 % van de Latijns-Amerikaanse mensen, 0,3 % van de Afro-Amerikanen, 3 % van de Zuid-Aziaten en 9 % van de Oost-Aziaten zijn trage metaboliseerders van zowel UGT2B17 als CYP2C19. Verwachte frequenties in de Japanse bevolking voor trage metaboliseerders van UGT2B17, CYP2C19 en zowel UGT2B17 als CYP2C19 zijn respectievelijk ongeveer 77 %, 19 % en 15 %. De verwachte frequenties in de populatie van de Verenigde Staten voor trage metaboliseerders van UGT2B17, CYP2C19 en zowel UGT2B17 als CYP2C19 zijn respectievelijk ongeveer 16 %, 3 % en 0,5 %, op basis van het gerapporteerde percentage van de bevolking in de VS dat wordt vertegenwoordigd door grote raciale/etnische groepen.

De impact van trage metaboliseerders van CYP2C19 en UGT2B17 op de blootstelling aan belzutifan werd beoordeeld in een PK-populatieanalyse. Op basis van het PK-populatiemodel wordt verwacht dat patiënten die trage metaboliseerders zijn van CYP2C19, UGT2B17 of zowel UGT2B17 als CYP2C19, respectievelijk 1,3-, 2,7- of 3,3-voudige blootstellingen (steady-state $AUC_{0-24uur}$) hebben in vergelijking met een typische referentiepatiënt (snelle metaboliseerder van UGT2B17, snelle/matige metaboliseerder van CYP2C19) voor

de aanbevolen dosis. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen op basis van blootstelling-responsanalyses voor werkzaamheid en veiligheid en het risico-batenprofiel.

Effecten van leeftijd, geslacht, etnische afkomst, ras en lichaamsgewicht

Uit een farmacokinetische populatieanalyse blijkt dat leeftijd (spreiding: 19 tot en met 90 jaar), geslacht, etnische afkomst, ras en lichaamsgewicht (spreiding: 42,1 tot en met 166 kg) geen klinisch relevant effect hebben op de farmacokinetiek van belzutifan. Eventuele verschillen in blootstelling binnen rassen zijn mogelijk het gevolg van verschillende frequenties van metaboliserende enzymen (zie 'Speciale populaties - Trage metaboliseerders van UGT2B17 en CYP2C19').

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde doses

Onderzoek naar toxiciteit met herhaalde orale doses werd uitgevoerd bij ratten en honden gedurende maximaal 3 maanden. Bij alle doses trad anemie op, inclusief bij blootstellingen die lager waren dan de blootstelling bij de mens. Hoewel de anemie omkeerbaar was, is dit relevant voor mensen.

Carcinogenese

Een carcinogeniteitsstudie met transgene rasH2-muizen van 26 weken is met belzutifan uitgevoerd in doses tot 600 mg/kg/dag. Dit komt overeen met blootstellingen tot 28 keer de menselijke blootstelling bij de goedgekeurde dosis. Bij geen enkele dosis werden er neoplastische afwijkingen waargenomen die gerelateerd konden worden aan belzutifan. Er werd geen risico op carcinogeniteit geïdentificeerd in het onderzoek.

Mutagenese

Belzutifan was niet genotoxisch in *in vitro* bacteriële mutagenese- en micronucleustesten, en in een *in vivo* micronucleustest bij ratten bij 1,7 keer de menselijke blootstelling.

Reproductietoxiciteit

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken met belzutifan uitgevoerd. In het 3 maanden durende toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses bij ratten werd onomkeerbare atrofie/degeneratie van de testikels en oligospermie waargenomen bij blootstellingen die lager waren dan de menselijke blootstelling bij de aanbevolen dosis van 120 mg per dag. Er werd geen toxiciteit van de testikels waargenomen bij honden tot een blootstelling vergelijkbaar met de menselijke blootstelling. Er waren geen bevindingen betreffende de vrouwelijke voortplantingsorganen in 3 maanden durende toxiciteitsonderzoeken bij ratten of honden, maar HIF-2 α heeft een functionele rol in de baarmoeder tijdens embryo-implantatie en het tot stand komen van de zwangerschap bij muizen. HIF-2 α -remming door blootstelling aan belzutifan kan de embryo-implantatie verstoren. Hierdoor zijn vrouwen verminderd vruchtbaar.

In een embryo-foetaal ontwikkelingsonderzoek bij ratten veroorzaakte toediening van belzutifan tijdens de organogenese embryo-foetale sterfte tot 100 %, verminderd foetaal lichaamsgewicht en foetale skeletafwijkingen bij blootstellingen vergelijkbaar met of lager dan de menselijke blootstelling bij de aanbevolen dosis van 120 mg per dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Hypromellose-acetaatsuccinaat
Microkristallijne cellulose (E460)
Mannitol (E421)

Croscarmellose-natrium (E468)
Colloïdaal silicium-anhydraat (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talk (E553b)
Indigokarmijn 'aluminium lake' (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel heeft geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium doordrukstrip.
Verpakking met 30 filmomhulde tabletten.
Grootverpakking met 90 (3 doosjes met 30) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat WELIREG in een lidstaat op de markt wordt gebracht, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde overheidsinstantie over de inhoud en de vorm van de richtlijnen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Hieronder vallen de communicatiemiddelen, het distributieplan en alle andere aspecten van het materiaal met het veiligheidsadvies. De patiëntenkaart zit in de verpakking.

Het materiaal met het veiligheidsadvies is bedoeld om te informeren over het gebruik van betrouwbare anticonceptie om zwangerschappen te voorkomen bij vrouwelijke patiënten die belzutifan krijgen.

De vergunninghouder moet er voor zorgen dat in elke lidstaat waar WELIREG op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die WELIREG kunnen voorschrijven toegang hebben tot het voorlichtingsmateriaal dat hieronder genoemd wordt. Dit geldt ook voor alle vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden en die WELIREG gebruiken.

- Richtlijnen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Patiëntenkaart

Educatief materiaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- De samenvatting van de productkenmerken
- Richtlijnen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Richtlijnen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- Belzutifan kan embryo-foetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Hieronder valt ook een miskraam.
- Belzutifan is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen die worden behandeld voor tumoren bij de ziekte van von Hippel-Lindau (VHL).
- Belzutifan mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap bij vrouwen die worden behandeld voor niercelcarcinoom, behalve wanneer voor de klinische toestand behandeling met belzutifan noodzakelijk is.
- Instructies om het potentiële risico van blootstelling aan belzutifan tijdens een zwangerschap bij vrouwen die zwanger kunnen worden, te verminderen:
 - Er moet een zwangerschapstest worden gedaan vóór de start van de behandeling met belzutifan.
 - Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling met belzutifan en tot minimaal 1 week na de laatste dosis.
 - Leg de patiënt uit dat belzutifan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan verminderen. Daarom moet een niet-hormonale anticonceptiemethode worden gebruikt of de mannelijke partner moet een condoom gebruiken.
 - Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico op embryo-foetale schade en geschikte anticonceptiemethoden vóór de start van de behandeling met belzutifan.
- De behandeling met belzutifan moet worden gestopt bij een zwangerschapswens of als er een zwangerschap wordt vastgesteld.
- Er zit een patiëntenkaart in de verpakking. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten elke vrouwelijke patiënt die zwanger kan worden vóór de start van de behandeling informeren over het doel van de patiëntenkaart.

Patiëntenkaart:

- Belzutifan mag niet worden gebruikt door zwangere vrouwen. Belzutifan kan namelijk schade aan de foetus veroorzaken bij gebruik tijdens de zwangerschap. Hieronder valt ook een miskraam.
- Bewoording om het potentiële risico van belzutifan tijdens een zwangerschap te verminderen:
 - Er moet een zwangerschapstest worden gedaan vóór de start van de behandeling met belzutifan.
 - Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met belzutifan en tot minimaal 1 week na de laatste dosis.
 - Belzutifan kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderen. Daarom moet een niet-hormonale anticonceptiemethode worden gebruikt, of de mannelijke partner moet een condoom gebruiken.
 - Als er tijdens de behandeling met belzutifan een zwangerschap optreedt, neem dan onmiddellijk contact op met uw behandelend arts.
- Contactgegevens van degene die belzutifan voorschrijft.
- Instrueer vrouwen die zwanger kunnen worden om met hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te praten over anticonceptie tijdens het gebruik van belzutifan.
- Verwijs patiënten naar de bijsluiter voor meer informatie over de veiligheid van belzutifan.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Voor bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van belzutifan als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS), of neuro-endocriene tumoren in de pancreas (pNET) bij de ziekte van von Hippel-Lindau, en voor wie een lokale procedure niet geschikt is, moet de vergunninghouder de eindresultaten indienen van het lopende onderzoek MK-6482-004: een open label fase 2-onderzoek met één onderzoeksarm voor verdere beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van belzutifan op de lange termijn voor de behandeling van niercelcarcinoom bij de ziekte van von-Hippel-Lindau.	Q1 2027
Voor bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van belzutifan als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS), of neuro-endocriene tumoren in de pancreas (pNET) bij de ziekte van von Hippel-Lindau, en voor wie een lokale procedure niet geschikt is, moet de vergunninghouder de werkzaamheids- en veiligheidsgegevens indienen van ten minste 64 deelnemers met ten minste 24 maanden follow-up van cohort B1 voor het lopende onderzoek MK-6482-015: een fase 2-onderzoek zonder controle voor beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van belzutifan bij patiënten met ten minste één meetbare RCC-, pNET- of feochromocytoom/paraganglioom (PPGL)tumor bij de ziekte van Von Hippel-Lindau.	Q1 2027

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

WELIREG 40 mg filmomhulde tabletten
belzutifan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg belzutifan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Innemen via de mond

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1893/001 30 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

WELIREG 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING – MET BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

WELIREG 40 mg filmomhulde tabletten
belzutifan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg belzutifan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

Multiverpakking: 90 (3 doosjes met 30) tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Innemen via de mond

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1893/002 multiverpakking: 90 (3 verpakkingen met 30) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

WELIREG 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INDIVIDUELE DOOS IN DE MULTIVERPAKKING – ZONDER BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

WELIREG 40 mg filmomhulde tabletten
belzutifan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg belzutifan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

30 tabletten

Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet apart worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Innemen via de mond

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/24/1893/002 multiverpakking: 90 (3 verpakkingen met 30) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

WELIREG 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

WELIREG 40 mg tabletten
belzutifan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

PATIËNTENKAART

WELIREG ▼ (belzutifan)

- Heeft u de ziekte van von Hippel-Lindau en bent u zwanger? Neem WELIREG dan niet in.
- Heeft u nierkanker (niercelcarcinoom) en bent u zwanger? Vraag dan aan uw arts of u dit geneesmiddel mag gebruiken.
- Dit middel is slecht voor de baby in uw buik. U kunt een miskraam krijgen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Vraag dan aan uw arts of apotheker of u dit geneesmiddel mag gebruiken.
- Uw arts zal een zwangerschapstest bij u doen voordat u WELIREG mag gebruiken.
- U mag niet zwanger worden als u WELIREG gebruikt.

Anticonceptie

Kunt u zwanger worden?

- Middelen met hormonen die zorgen dat u niet zwanger wordt (anticonceptiemiddelen), zoals de pil, een spiraaltje, injectie of pleister, werken mogelijk niet meer goed als u WELIREG inneemt.
- U moet, terwijl u WELIREG gebruikt en tot minimaal 1 week na het stoppen met dit middel:
 - een betrouwbaar middel zonder hormonen gebruiken om niet zwanger te worden
 - er voor zorgen dat uw mannelijke partner een condoom gebruikt
- Overleg met uw arts of apotheker welk middel om niet zwanger te worden het beste bij u past als u WELIREG gebruikt.
- Wordt u zwanger, of denkt dat u zwanger bent geworden terwijl u dit geneesmiddel gebruikt? Vertel dit dan meteen aan uw arts.

Wilt u meer informatie?

Lees dan de bijsluiter van WELIREG.

Belangrijke contactgegevens

Naam van mijn arts _____

Telefoonnummer praktijk _____

Telefoonnummer na sluitingstijd _____

Mijn naam _____

[MSD-logo]

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

WELIREG 40 mg filmomhulde tabletten belzutifan

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Kunt u zwanger worden? Lees dan de patiëntenkaart in de doos. Er staat belangrijke informatie op over de veiligheid. U moet dit weten voordat u WELIREG gaat gebruiken en als u dit middel gebruikt.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is WELIREG en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is WELIREG en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

WELIREG is een geneesmiddel bij kanker. De werkzame stof in WELIREG is belzutifan.

WELIREG wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met:

- Een vorm van nierkanker (heldercellig niercelcarcinoom). Het wordt gebruikt wanneer de kanker zich heeft verspreid na behandelingen tegen het afweersysteem (PD-1- of PD-L1-remmer) en bloedvaten in de tumor (VEGF-gerichte therapie).
- de ziekte van von Hippel-Lindau (VHL). VHL is een erfelijke ziekte waarbij er tumoren en blaasjes met vocht (cysten) groeien in bepaalde delen van het lichaam. U heeft een behandeling nodig voor niercelcarcinoom (een vorm van nierkanker), tumoren in de hersenen of het ruggenmerg (hemangioblastoom) of een vorm van alveolaire kanker die neuro-endocriene tumor van de pancreas heet. Een operatie of ander lokale behandeling hiervoor is niet mogelijk.

Belzutifan blokkeert de werking van een eiwit dat hypoxie-induceerbare factor 2 alfa (HIF-2 α) heet. Dit eiwit controleert de groei van cellen en bloedvaten, en kan een rol spelen bij de ontwikkeling en verspreiding van tumoren in het lichaam.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Weet u het niet zeker? Overleg dan met uw arts of apotheker.
- U bent zwanger en u heeft een behandeling nodig voor de ziekte van von Hippel-Lindau. U kunt hierover meer lezen bij 'Zwangerschap'.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u moeilijk kunt ademen
- als u bloedarmoede heeft (anemie)
- als u de ziekte van von Hippel-Lindau heeft en tumoren in uw hersenen of ruggenmerg

Bloedarmoede (anemie)

Door WELIREG kunt u bloedarmoede krijgen. U heeft dan te weinig rode bloedcellen. Vertel het uw arts als u last krijgt van:

- moeite met ademen
- snel moe voelen
- duizelig zijn
- minder kleur in uw gezicht

Uw arts zal controleren of u bloedarmoede heeft voordat u start met WELIREG en terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. Krijgt u ernstige bloedarmoede? Dan kunt u misschien geneesmiddelen krijgen die ervoor zorgen dat uw lichaam meer rode bloedcellen maakt (erytropoëse-stimulerende middelen). U heeft misschien een bloedtransfusie nodig, u moet misschien tijdelijk stoppen met WELIREG tot de bloedarmoede verdwenen is of u moet voor altijd stoppen met WELIREG.

Minder zuurstof in uw bloed (hypoxie)

Door WELIREG kunt u minder zuurstof in uw bloed hebben. Vertel het meteen aan uw arts als u last krijgt van:

- moeite met ademen
- snelle hartslag
- snelle ademhaling
- blauwe verkleuring van de huid rond uw mond
- geen volle zinnen meer kunnen zeggen zonder op adem te komen
- ongewoon moe voelen
- in de war zijn

Uw arts zal controleren of u weinig zuurstof in uw bloed heeft voordat u start met WELIREG en terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. Heeft u erg weinig zuurstof in uw bloed? Dan krijgt u misschien extra zuurstof of u moet misschien stoppen met WELIREG. U kunt opnieuw beginnen met WELIREG, maar dan in een lagere dosis. Als u dan weer te weinig zuurstof in uw bloed krijgt, zal uw arts de behandeling met WELIREG stoppen.

Heeft u veel te weinig zuurstof in uw bloed? Dan moet u misschien voor altijd stoppen met WELIREG.

Bloedingen in uw hersenen en ruggenmerg (bloeding in het centrale zenuwstelsel)

U kunt een bloeding in uw hersenen of ruggenmerg krijgen als u WELIREG inneemt voor tumoren in uw hersenen en/of ruggenmerg bij de ziekte van von Hippel-Lindau. Vertel het meteen aan uw arts als u last krijgt van:

- ernstige hoofdpijn
- niet meer goed kunnen zien
- erg slaperig zijn
- erg weinig kracht aan één kant van uw lichaam
- bewegen van spieren zonder dat u dit wilt
- ernstige pijn in uw nek of rug
- minder goed voelen van pijn, kou of warmte en aanraking

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

WELIREG is niet voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het is niet bekend of dit geneesmiddel veilig is en of het werkt bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast WELIREG nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit middel kan namelijk invloed hebben op andere geneesmiddelen. Ook kunnen andere geneesmiddelen invloed hebben op WELIREG. Dit noemen we wisselwerking. Hierdoor werken geneesmiddelen beter, slechter of anders.

Middelen met hormonen die zorgen dat u niet zwanger wordt (anticonceptiemiddelen), zoals de pil, een spiraaltje, injectie of pleister, werken mogelijk niet meer goed als u WELIREG inneemt. U moet, terwijl u WELIREG gebruikt en tot minimaal 1 week na het stoppen met dit middel:

- een betrouwbaar middel zonder hormonen gebruiken om niet zwanger te worden
- er voor zorgen dat uw mannelijke partner een condoom gebruikt

Zwangerschap

Heeft u de ziekte van von Hippel-Lindau en bent u zwanger? Neem WELIREG dan niet in.

Heeft u nierkanker (niercelcarcinoom) en bent u zwanger? Vraag dan aan uw arts of u dit geneesmiddel mag gebruiken.

Dit middel is slecht voor de baby in uw buik. U kunt een miskraam krijgen.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Vraag dan aan uw arts of apotheker of u dit geneesmiddel mag gebruiken.

Uw arts zal een zwangerschapstest bij u doen voordat u WELIREG mag gebruiken.

U mag niet zwanger worden als u WELIREG gebruikt.

Kunt u zwanger worden?

- Middelen met hormonen die zorgen dat u niet zwanger wordt (anticonceptiemiddelen), zoals de pil, een spiraaltje, injectie of pleister, werken mogelijk niet meer goed als u WELIREG inneemt.
- U moet, terwijl u WELIREG gebruikt en tot minimaal 1 week na het stoppen met dit middel:
 - een betrouwbaar middel zonder hormonen gebruiken om niet zwanger te worden
 - er voor zorgen dat uw mannelijke partner een condoom gebruikt

Overleg met uw arts of apotheker welk middel om niet zwanger te worden het beste bij u past als u WELIREG gebruikt.

Vruchtbaarheid

WELIREG kan de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen verminderen. Dit betekent dat u misschien moeilijker kinderen kunt krijgen. Maakt u zich zorgen hierover? Praat dan met uw arts of apotheker.

Borstvoeding

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding gaan geven? Zeg dit dan tegen uw arts of apotheker.

Het is niet bekend of WELIREG in de moedermelk komt. Het kan slecht zijn voor uw baby als u borstvoeding geeft terwijl u dit middel gebruikt. U beslist samen met uw arts of u WELIREG gaat gebruiken óf borstvoeding gaat geven. Doe dit niet allebei tegelijk. Wilt u borstvoeding gaan geven? Wacht hiermee tot minimaal 1 week na het stoppen met dit geneesmiddel

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Voelt u zich duizelig of moe als u WELIREG heeft ingenomen? Rijd dan geen auto en gebruik geen machines tot u zich niet meer duizelig of moe voelt.

WELIREG bevat natrium

In dit middel zit minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet. Dit betekent dat het 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u gebruiken?

- U gebruikt dit geneesmiddel 1 keer per dag. U neemt dan 3 tabletten van 40 mg in. Dit is bij elkaar 120 mg.
Neem de tabletten elke dag op dezelfde tijd in.
- Uw arts kan u vertellen dat u minder tabletten moet gebruiken of dat u tijdelijk of voor altijd moet stoppen met dit middel. Dit kan komen door bijwerkingen van WELIREG. U kunt hierover meer lezen in rubriek 4.

Hoe neemt u de tabletten in?

Slik de tabletten heel door. Breek de tabletten niet. Het is niet bekend of dit middel nog goed werkt als de tabletten niet in hun geheel doorgeslikt worden.

U kunt de tabletten met en zonder voedsel innemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem dan contact op met een arts of ziekenhuis voor advies.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de vergeten tabletten dan direct nog in op dezelfde dag. De volgende dag neemt u weer op het vaste tijdstip uw tabletten in.

Moet u overgeven na het innemen van WELIREG? Neem ze dan niet nog een keer. De volgende dag neemt u weer op het vaste tijdstip uw tabletten in.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Door WELIREG kunt u ernstige bijwerkingen krijgen. U kunt hierover meer lezen bij 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel'. Deze ernstige bijwerkingen zijn:

- te weinig rode bloedcellen in uw bloed (bloedarmoede) (zeer vaak, komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
- te weinig zuurstof in uw bloed (hypoxie) (zeer vaak, komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
- moeite met ademen (dyspnoe) (zeer vaak, komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

Zeg het tegen uw arts als u last heeft van:

- moe zijn
- minder kleur in uw gezicht
- kortademig zijn
- moeilijk kunnen ademen
- pijn op de borst
- snelle hartslag
- duizelig zijn

Krijgt u ernstige bloedarmoede? Dan heeft u misschien een bloedtransfusie nodig.

Heeft u te weinig zuurstof in uw bloed? Dan heeft u misschien extra zuurstof nodig.

Uw arts zal controleren of u bloedarmoede heeft en de hoeveelheid zuurstof in uw bloed meten voordat u start met WELIREG en terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

Andere bijwerkingen kunnen zijn:**Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers van dit geneesmiddel):**

- moe zijn
- duizelig zijn

- misselijk zijn
- bloeding. Dit kan een bloeding in uw hersenen of ruggenmerg zijn als u een tumor (hemangioblastoom) in uw hersenen of ruggenmerg heeft bij de ziekte van von Hippel-Lindau.

Vaak (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers van dit geneesmiddel):

- zwaarder worden.

Krijgt u hier last van? Zeg dat dan tegen uw arts of apotheker.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doordrukstrip en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

Neem dit geneesmiddel niet in als u ziet dat de doos beschadigd is of dat ermee geknoeid is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is belzutifan. Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg belzutifan.
- De andere stoffen in dit middel zijn croscarmellose-natrium (E468) (zie 'WELIREG bevat natrium' in rubriek 2), hypromellose-acetaatsuccinaat, magnesiumstearaat (E470b), mannitol (E421), microkristallijne cellulose (E460) en colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551). Om de tablet zit een laagje met indigokarmijn 'aluminium lake' (E132), macrogol (E1521), polyvinylalcohol (E1203), talk (E553b) en titaandioxide (E171).

Hoe ziet WELIREG eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

WELIREG is een blauwe, ovale filmomhulde tablet. Aan een kant van de tablet staat '177', aan de andere kant staat niets. WELIREG zit in een doosje met 30 tabletten. De tabletten zitten in een doordrukstrip van aluminium/aluminium.

Er is ook een multiverpakking met 90 tabletten. Dit zijn 3 doosjes met 30 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten kunnen verkrijgbaar zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE IV

CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.