

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

WELIREG 40 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg belzutifan.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).
Blå, oval tablett, omtrent 13 x 8 mm, preget med merkingen «177» på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nyrecellekarsinom (RCC)

WELIREG er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert klarcellet nyrecellekarsinom som har progrediert etter to eller flere behandlingslinjer som inkluderte en PD-(L)1-hemmer og minst to VEGF-måltrettede behandlinger.

von Hippel-Lindaus (VHL)-sykdomsassosierte tumorer

WELIREG er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med von Hippel-Lindaus sykdom som trenger behandling for assosiert, lokalisert nyrecellekarsinom (RCC), hemangioblastomer i sentralnervesystemet (CNS) eller nevroendokrine tumorer i bukspyttkjertelen (pNET), og hvor lokaliserte prosedyrer er uegnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må initieres og overvåkes av lege med erfaring i kreftbehandling.

Dosering

Anbefalt dose av WELIREG er 120 mg belzutifan (tre 40 mg tabletter) administrert én gang daglig, til samme tid hver dag.

Behandling bør fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår.

Glemt dose

Dersom en dose av WELIREG glemmes kan den tas så snart som mulig den samme dagen. Den vanlige daglige dosen skal gjenopptas neste dag. Det skal ikke tas ekstra tabletter som erstatning for den glemte dosen.

Ved oppkast når som helst etter inntak av WELIREG skal ikke en ny dose tas. Neste dose skal tas neste dag.

Dosejusteringer

Dosejusteringer for WELIREG ved bivirkninger er oppsummert i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalte dosejusteringer

Bivirkninger	Alvorlighetsgrad*	Dosejustering
Anemi (se pkt. 4.4)	Grad 3 (hemoglobin < 8 g/dl, < 4,9 mmol/l, < 80 g/l, transfusjon indisert)	- Tilbakeholdes inntil forbedring til $\leq$ grad 2 - Gjenoppta med samme eller redusert dose (reduser med 40 mg), vurder å seponere avhengig av alvorlighetsgrad og vedvarende anemi
	Grad 4 (livstruende konsekvenser eller akutt intervensjon indisert)	- Tilbakeholdes inntil forbedring til $\leq$ grad 2 - Gjenoppta med redusert dose (reduser med 40 mg) eller seponer permanent ved tilbakekomst av grad 4
Hypoksi (se pkt. 4.4)	Grad 3 asymptomatisk (redusert oksygenmetning ved hvile (f.eks., pulsoksymeter < 88 % eller $\text{Pa O}_2 \leq 55$ mm Hg))	- Valg om å fortsette eller tilbakeholde inntil forbedring til $\leq$ grad 2 - Gjenoppta med redusert dose (reduser med 40 mg) eller seponer avhengig av alvorlighetsgrad og vedvarende hypoksi
	Grad 3 symptomatisk (redusert oksygenmetning ved hvile (f.eks., pulsoksymeter < 88 % eller $\text{Pa O}_2 \leq 55$ mm Hg))	- Tilbakeholdes inntil forbedring til $\leq$ grad 2 - Gjenoppta med redusert dose (reduser med 40 mg) eller seponer permanent avhengig av alvorlighetsgrad og vedvarende hypoksi
	Grad 4 (livstruende kompromittering av luftveiene, akutt intervensjon nødvendig (f.eks., trakeotomi eller intubasjon))	Seponer permanent
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3	- Tilbakeholdes inntil forbedring til $\leq$ grad 2 - Vurder å gjenoppta med redusert dose (reduser med 40 mg) avhengig av alvorlighetsgrad og bestandighet

Bivirkninger	Alvorlighetsgrad*	Dosejustering
		Seponer permanent ved tilbakekomst av grad 3
	Grad 4	Seponer permanent

*Basert på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), versjon 5.0

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er anbefalt hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert nyresykdom i endestadiet (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett (total bilirubin $\leq$ øvre normalverdi (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) $>$ ULN eller total bilirubin $>$ 1 til 1,5 x ULN og enhver ASAT) eller moderat (total bilirubin i området $>$ 1,5 x ULN og $\leq$ 3 x ULN og enhver ASAT eller Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon. Belzutifan er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1). Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

WELIREG er til oral bruk.

Tablettene skal svelges hele og kan tas med eller uten mat. Tabletter skal ikke deles, knuses eller tygges, da det ikke er kjent om dette påvirker absorpsjonen av belzutifan.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet hos pasienter med VHL-sykdomsassosierte tumorer (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Anemi

Det er rapportert tilfeller av anemi hos pasienter behandlet med belzutifan i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for anemi før oppstart av og regelmessig under behandling med belzutifan. Hos pasienter som utvikler grad 3 anemi skal belzutifan tilbakeholdes og pasienten skal behandles i henhold til standard medisinsk praksis, inkludert administrering av erytropoiese-stimulerende middel (ESA), inntil forbedring til $\leq$ grad 2 (se forskrivningsinformasjon for ESA-er for mer informasjon). Ved tilbakevendende grad 3 anemi skal belzutifan seponeres. Hos pasienter som utvikler grad 4 anemi skal belzutifan tilbakeholdes, og permanent seponeres ved tilbakevendende grad 4 anemi (se pkt. 4.2).

Hypoksi

Det er rapportert tilfeller av hypoksi hos pasienter behandlet med belzutifan i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Pasienters oksygenmetning skal overvåkes med pulsoksymetri før oppstart av og regelmessig under behandling med belzutifan. Ved grad 3 asymptomatisk hypoksi skal det vurderes å gi oksygenbehandling og om behandlingen skal fortsette eller tilbakeholdes. Dersom behandlingen tilbakeholdes skal belzutifan gjenopptas med redusert dose. Hos pasienter med grad 3 symptomatisk hypoksi skal belzutifan tilbakeholdes, hypoksi behandles, og belzutifan gjenopptas med redusert dose. Ved tilbakevendende symptomatisk hypoksi skal behandlingen seponeres. Ved grad 4 hypoksi skal behandlingen seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Embryo-føtal toksisitet: Fertile kvinner

Belzutifan kan forårsake embryo-føtal skade hos mennesker, inkludert fosterdød (se pkt. 4.6 og 5.3). Graviditetsstatus til fertile kvinner skal verifiseres før oppstart av behandling med belzutifan.

Fertile kvinner skal bruke svært effektive prevensjonsmetoder under behandling med belzutifan, og i minst 1 uke etter siste dose, på grunn av den mulige risikoen for fosteret (se pkt. 4.5 og 4.6).

CNS-blødning hos pasienter med VHL-sykdomsassosierte CNS-hemangioblastomer (CNS-HB)

CNS-blødning, inkludert med dødelig utfall, har blitt observert hos pasienter med VHL-sykdomsassosiert CNS-HB. Leger skal være oppmerksomme på symptomer eller tegn på CNS-blødning hos pasienter med VHL-sykdomsassosiert CNS-HB som behandles med belzutifan.

Informasjon om hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro og farmakogenomiske studier indikerer at belzutifan metaboliseres av UGT2B17 og av CYP2C19, og at belzutifan induserer CYP3A4 på en konsentrasjonsavhengig måte.

Effekter av belzutifan på andre legemidler

Samtidig administrering av belzutifan og CYP3A4-substrater, inkludert hormonelle prevensjonsmidler, reduserer konsentrasjonen av CYP3A4-substrater, noe som kan redusere effekten av disse substratene. Størrelsen på denne reduksjonen kan være mer utpreget hos pasienter som er langsomme omsettere av både UGT2B17 og CYP2C19 (se pkt. 5.2). Samtidig administrering av belzutifan og sensitive CYP3A4-substrater, hvor minimal reduksjon i konsentrasjon kan føre til terapeutisk svikt av substratet, bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, øk dosen av det sensitive CYP3A4-substratet i henhold til preparatomtalen.

Samtidig administrering av belzutifan og hormonelle prevensjonsmidler kan føre til prevensjonssvikt (se pkt. 4.4 og 4.6) eller en økning i gjennombruddsblødning. Pasienter som bruker hormonelle prevensjonsmidler skal rådes til å bruke en alternativ ikke-hormonell prevensjonsmetode, eller så skal mannlig partner bruke kondom, under behandling med belzutifan.

I en klinisk studie resulterte gjentatt administrering av 120 mg belzutifan daglig i en 40 % reduksjon i areal under kurven (AUC) for midazolam, en effekt forenlig med en svak CYP3A4-induktor. Belzutifan kan vise moderat CYP3A4-induksjon hos pasienter som har høyere plasmaeksponering for belzutifan (se pkt. 5.2).

Basert på *in vitro* data forventes MATE-2K-hemming av belzutifan ved klinisk relevant eksponering, og hemming av MATE1 kan ikke utelukkes.

Belzutifan er en CYP2B6- og CYP2C8-induktor *in vitro*. Det er ikke utført undersøkelser *in vivo*. Samtidig administrering med belzutifan kan resultere i en klinisk relevant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av sensitive CYP2B6- og/eller CYP2C8-substrater.

Effekter av andre legemidler på belzutifan

Samtidig administrering av belzutifan med UGT2B17- og CYP2C19-hemmere øker plasmaeksponeringen av belzutifan hvilket kan øke insidensen og alvorlighetsgraden av bivirkninger av belzutifan. Pasienter skal overvåkes for anemi og hypoksi, og dosen av belzutifan skal reduseres som anbefalt.

Effekter av sterke CYP2C19-induktorer på eksponering av belzutifan er ennå ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/Prevensjon hos menn og kvinner

Graviditetsstatus til fertile kvinner skal verifiseres før oppstart av behandling med belzutifan.

Belzutifan kan forårsake embryo-føtal skade, inkludert fosterdød, når det gis til en gravid kvinne (se pkt. 4.4 og 5.3). Fertile kvinner skal informeres om den mulige risikoen for fosteret.

Fertile kvinner skal bruke svært effektiv prevensjonsmetode under behandling med belzutifan, og i minst 1 uke etter siste dose. Bruk av belzutifan kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler. Pasienter som bruker hormonelle prevensjonsmidler skal rådes til å bruke en alternativ ikke-hormonell prevensjonsmetode, eller så skal mannlig partner bruke kondom, under behandling med belzutifan (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av belzutifan hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Nyrecellekarsinom

Belzutifan skal ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med belzutifan.

Von Hippel-Lindaus (VHL)-sykdomsassosierte tumorer

Belzutifan er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Dersom graviditet oppstår under behandling med belzutifan skal behandlingen avsluttes.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av belzutifan eller dets metabolitter i morsmelk hos mennesker, deres effekter på barn som ammes, eller på melkeproduksjon. På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger hos barn som ammes, skal kvinner rådes til ikke å amme under behandling med belzutifan og i 1 uke etter siste dose.

Fertilitet

Basert på funn i dyr kan belzutifan svekke fertiliteten hos menn og kvinner med reproduktiv potensial (se pkt. 5.3). Pasienter skal informeres om denne mulige risikoen. Reversibiliteten av effekten på fertilitet er ikke kjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Belzutifan har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet og tretthet kan forekomme etter administrering av belzutifan (se pkt. 4.8).

Pasienter skal rådes til ikke å kjøre bil og bruke maskiner før de er rimelig sikre på at behandlingen med belzutifan ikke påvirker dem negativt.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til belzutifan ble vurdert hos 576 pasienter med avanserte solide tumorer og VHL-sykdomsassosierte lokaliserte tumorer, behandlet med 120 mg belzutifan én gang daglig, i kliniske studier. Median varighet av eksponering for belzutifan var 9,2 måneder (variasjon: 0,1 til 55,4 måneder).

De vanligste bivirkningene under behandling med belzutifan var anemi (84,2 %), fatigue (42,7 %), kvalme (24,1 %), dyspné (21,4 %), svimmelhet (17,9 %) og hypoksi (16,3 %).

De vanligste bivirkningene av grad 3 eller 4 var anemi (28,8 %) og hypoksi (12,2 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene var hypoksi (7,1 %), anemi (4,7 %) og dyspné (1,2 %).

De vanligste bivirkningene som førte til avbrudd i doseringen av belzutifan var anemi (7,1 %), hypoksi (5,4 %), fatigue (2,6 %), kvalme (2,4 %), dyspné (1,7 %) og svimmelhet (1,6 %). De vanligste bivirkningene som førte til dosereduksjon av belzutifan var hypoksi (6,3 %), anemi (3,8 %) og fatigue (1,7 %). Den vanligste bivirkningen som førte til seponering av belzutifan var hypoksi (1,4 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i det samlede datasettet for pasienter behandlet med belzutifan (n=576) eller rapportert etter markedsføring er listet opp tabell 2. Bivirkningene er presentert i henhold til organklasser og frekvens. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 2: Bivirkninger hos pasienter behandlet med belzutifan*

Bivirkninger	Alle grader	Grad 3 – 4
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Anemi [†]	Svært vanlige	Svært vanlige
Nevrologiske sykdommer		
Svimmelhet	Svært vanlige	-
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Dyspné	Svært vanlige	Vanlige
Hypoksi	Svært vanlige	Svært vanlige
Karsykdommer		
Blødning ^{‡#}	Svært vanlige	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer		
Kvalme	Svært vanlige	Mindre vanlige

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Fatigue	Svært vanlige	Vanlige
Undersøkelser		
Vektøkning	Vanlige	Vanlige

*Frekvenser for bivirkninger presentert i tabell 2 kan inneholde bidrag fra den underliggende sykdommen.

†Anemi inkluderer anemi og redusert hemoglobin.

‡ Inkluderer forskjellige blødningshendelser fra forskjellige steder som ikke er oppført individuelt.

Blødningstermer som oppstod hos 5 eller flere pasienter behandlet med belzutifan var: hematuri, hemoptyse, kontusjoner og epistakse (enhver grad); og hematuri (grad 3-4).

#Inkluderer CNS-blødning (et dødelig utfall ble observert) (se pkt. 4.4).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Anemi (se pkt. 4.4)

Anemi forekom hos 83 % av pasientene med avansert RCC som fikk belzutifan, 32 % hadde grad 3 og 0,5 % hadde grad 4 anemi. Median tid til debut av anemi var 29 dager (variasjon: 1 dag til 27 måneder). Av pasientene med anemi fikk 22 % kun transfusjon, 20 % av pasientene fikk kun ESA-er og 14 % fikk både transfusjon og ESA-er. Median antall ESA-doser administrert til pasienter var 6,5 (variasjon: 1-87). Pasienter fikk en ESA basert på hemoglobinnivåer og etter legens vurdering (se pkt. 5.1).

Anemi forekom hos 90,2 % av pasientene med VHL-sykdomsassosierte tumorer som fikk belzutifan, 11,5 % av pasientene hadde grad 3 anemi. Median tid til debut av alle grader anemi var 30 dager (variasjon: 1 dag til 8 måneder). Av pasientene med anemi fikk 1,8 % kun transfusjon, 16,4 % fikk kun ESA-er og 9,1 % av pasientene fikk både transfusjon og ESA-er. Median antall ESA-doser administrert til pasienter var 5 (variasjon: 1-35). Pasienter fikk en ESA basert på hemoglobinnivåer og etter legens vurdering (se pkt. 5.1).

Insidensen av grad 3 anemi økte med høyere eksponering for belzutifan hos pasienter med hemoglobinnivåer < 12 g/dl ved baseline (se pkt. 4.4).

Hypoksi (se pkt. 4.4)

Hypoksi forekom hos 15 % av pasientene med avansert RCC som fikk belzutifan, og 10 % av pasientene hadde grad 3 hypoksi og 0,3 % av pasientene hadde grad 4 hypoksi. Av pasientene med hypoksi fikk 70 % oksygenbehandling. Median tid til debut av hypoksi var 31 dager (variasjon: 1 dag til 21 måneder).

Hypoksi (grad 3) ble rapportert hos 1,6 % av pasientene med VHL-sykdomsassosierte tumorer som fikk belzutifan. Tid til debut av hypoksi var 56 dager.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling for overdose av belzutifan. Ved mistanke om overdose, dersom nødvendig, holdes belzutifan tilbake og støttende behandling igangsettes. Den høyeste dosen av belzutifan som ble studert klinisk var 240 mg total daglig dose (120 mg to ganger daglig eller 240 mg én gang daglig). Grad 3 hypoksi forekom ved 120 mg to ganger daglig og grad 4 trombocytopeni forekom ved 240 mg én gang daglig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX74

Virkningsmekanisme

Belzutifan er en hemmer av transkripsjonsfaktoren hypoksi-induserbar faktor 2 alfa (HIF-2 α). Ved normale oksygennivåer er HIF-2 α mål for degradering av VHL-protein. Svekkelse i funksjonen av VHL-protein resulterer i akkumulering av HIF-2 α . Følgelig translokerer HIF-2 α inn i nukleus og regulerer ekspresjonsgener assosiert med cellulær proliferasjon, angiogenese og tumorvekst. Belzutifan binder til HIF-2 α og ved hypoksi eller ved svekkelse i funksjonen av VHL-protein blokkerer belzutifan HIF-2 α -HIF-1 β -interaksjonen, noe som fører til redusert transkripsjon og ekspresjon av HIF-2 α -målgener.

Farmakodynamiske effekter

Sirkulerende plasmanivåer av erythropoietin (EPO) ble overvåket hos pasienter som en farmakodynamisk markør for HIF-2 α -hemming. Reduksjoner i EPO ble observert å være dose-/eksponeringsavhengige og viste en platåeffekt på reduksjon ved eksponering oppnådd med doser over 120 mg én gang daglig. Maksimal EPO-suppresjon oppstod etter 2 uker med sammenhengende dosering av belzutifan (gjennomsnittlig prosentvis nedgang fra baseline på omtrent 60 %). Gjennomsnittlige EPO-nivåer gikk gradvis tilbake til baselineverdier etter 12 ukers behandling.

Ved anbefalt dose (120 mg én gang daglig) for belzutifan var der ingen klinisk relevante effekter på QTc-intervallet.

Klinisk effekt

Klinisk studie hos voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC)

Effekten av belzutifan ble vurdert i LITESPARK-005, en åpen, randomisert, aktivt kontrollert klinisk fase 3 studie som sammenlignet belzutifan med everolimus hos 746 pasienter med inoperabel, lokalavansert eller metastatisk klarcellet RCC som har progrediert etter behandling med PD-1/L1-sjekkpunkthemmere og VEGF-reseptormålrettet behandling, enten i sekvens eller i kombinasjon. Pasienter kunne ha mottatt opptil 3 tidligere behandlingsregimer og måtte ha målbar sykdom i henhold til RECIST v1.1. Studien ekskluderte pasienter med hypoksi, aktive CNS-metastaser og klinisk signifikant hjertesykdom. Pasientene ble randomisert i en 1:1 ratio til å motta 120 mg belzutifan eller 10 mg everolimus administrert oralt én gang daglig. Randomiseringen ble stratifisert etter International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)-risikokategorier (gunstig versus middels versus dårlig) og antall tidligere VEGF-reseptormålrettede terapier (1 versus 2-3).

Pasientene ble vurdert radiologisk ved uke 9 fra dato for randomisering, deretter hver 8. uke til og med uke 49, og hver 12. uke deretter.

Blant de 746 pasientene i LITESPARK-005 fikk 369 pasienter to eller flere behandlingslinjer som inkluderte en PD-(L)1-hemmer og minst to VEGF-målrettede behandlinger. Baselinekarakteristikkene for disse pasientene var: median alder 63 år (variasjon: 33 til 82 år), 40 % var 65 år eller eldre, 11 % var 75 år eller eldre, 79 % menn, 78 % hvite, 12 % asiatiske, 1 % mørkhudede eller av afrikansk opprinnelse, 42 % hadde ECOG funksjonstilstand på 0 og 56 % hadde ECOG funksjonstilstand på 1. Tidligere behandlingslinjer: 17 % av pasientene hadde 2, 81 % hadde 3 og 2 % hadde 4 tidligere behandlingslinjer. Pasientdistribusjonen i henhold til IMDC risikokategorier var 22 % gunstige, 66 % middels, og 12 % dårlig.

De primære effektmålene var progresjonsfri overlevelse (PFS) målt ved BICR ved bruk av RECIST v1.1, og total overlevelse (OS). Sekundære effektmål inkluderte objektiv responsrate (ORR) og responsvarighet (DOR) ved BICR ved bruk av RECIST v1.1.

I den totale populasjonen viste studien statistisk signifikant forbedring i PFS (HR: 0,75 [95 % KI 0,63, 0,90], p-verdi 0,00077) og ORR (21,9 % versus 3,5 %, p-verdi < 0,00001) for pasienter randomisert til belzutifan sammenlignet med everolimus ved en pre-spesifisert interimanalyse (median oppfølgingstid på 13,5 måneder [variasjon: 0,2 til 31,8 måneder]).

Tabell 3 oppsummerer hovedeffektmålene i undergruppen av pasienter som fikk to eller flere behandlingslinjer som inkluderte en PD-(L)1-hemmer og minst to VEGF-måltrettede behandlinger i LITESPARK-005. KM-kurvene for PFS og OS er vist i figur 1 og 2.

Tabell 3: Effektnesultater (BICR-vurdering) i LITESPARK-005 for pasienter som fikk to eller flere behandlingslinjer som inkluderte en PD-(L)1-hemmer og minst to VEGF-måltrettede behandlinger

Endepunkt	Belzutifan n=187	Everolimus n=182
PFS*		
Antall hendelser, n (%)	127 (67,9 %)	130 (71,4 %)
Median† PFS i måneder (95 % KI)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
Hazardratio‡ (95 % KI)	0,73 (0,57; 0,94)	
OS¶		
Antall hendelser, n (%)	128 (68,1 %)	125 (68,7 %)
Median† OS i måneder (95 % KI)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
Hazardratio‡ (95 % KI)	0,94 (0,74; 1,21)	
ORR* % (95 % KI)	24,1 % (18,1; 30,8)	3,3 % (1,2; 7,0)
Komplett respons, n (%)	5 (2,7 %)	0 (0 %)
Delvis respons, n (%)	40 (21,4 %)	6 (3,3 %)
Responsvarighet*		
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

* Basert på første pre-spesifiserte interimanalyse (median oppfølgingstid på 13,5 måneder)

† Fra produktgrense (Kaplan-Meier) metode for sensurerte data

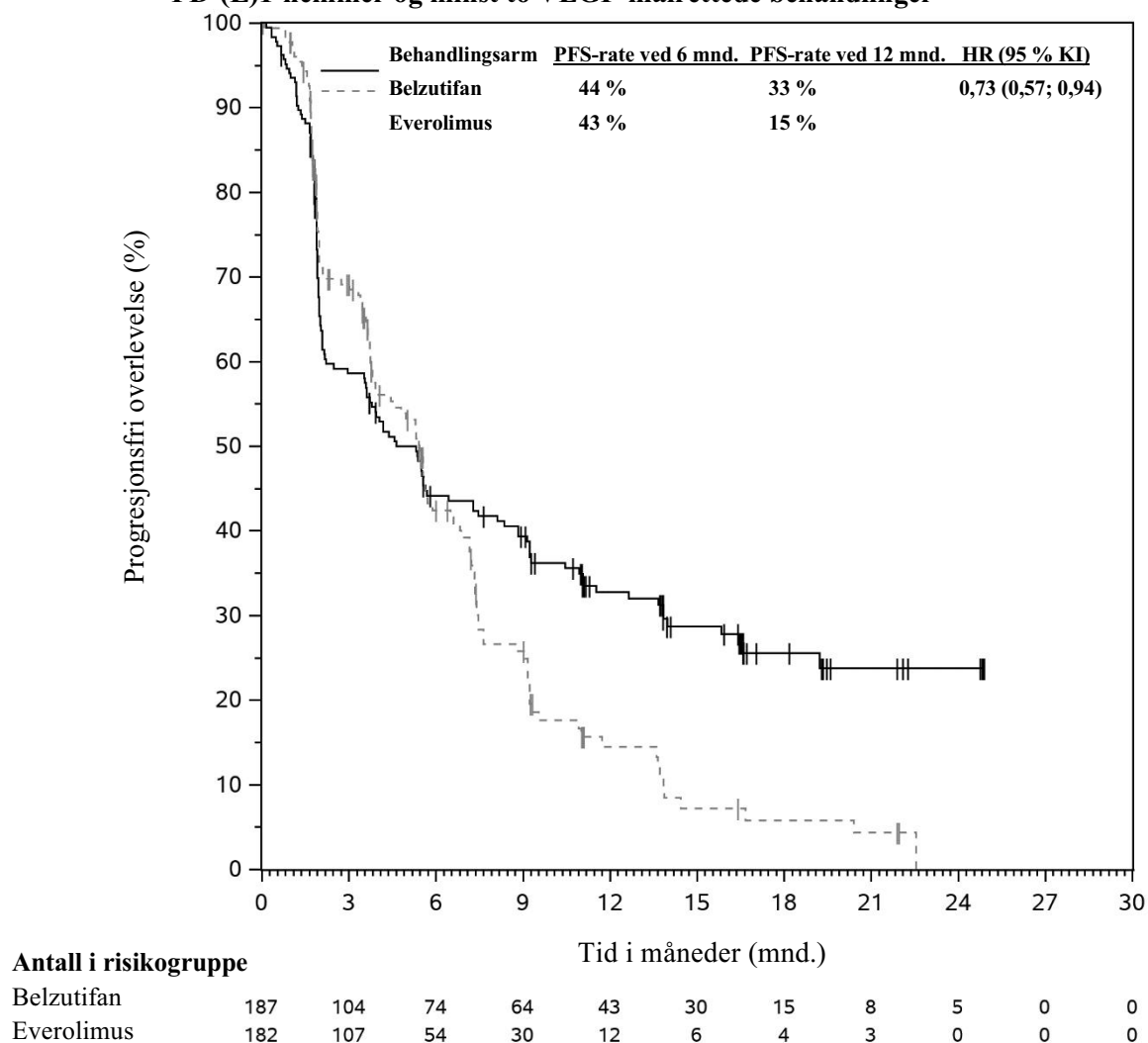
‡ Basert på Cox-regresjonsmodell

¶ Basert på endelig analyse (median oppfølgingstid på 19,6 måneder).

+ Angir pågående respons

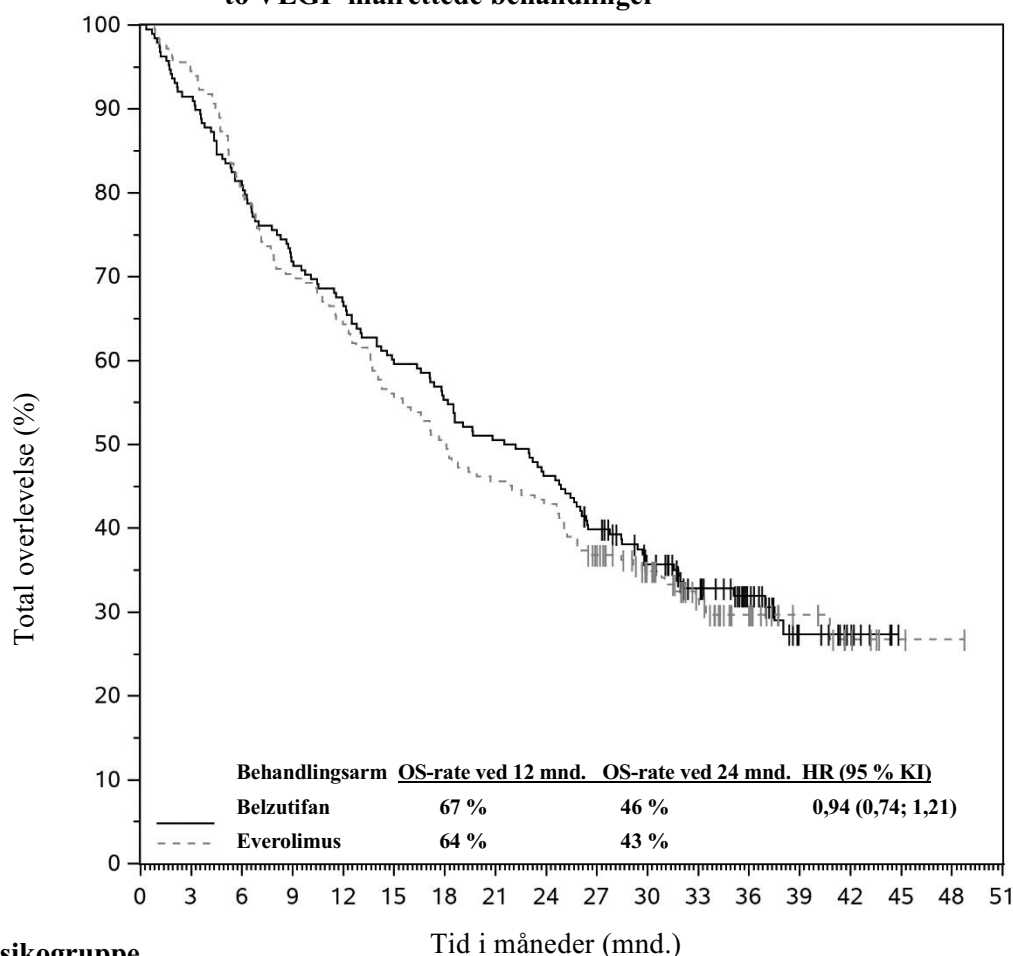
Median tid til respons (TTR) var 3,7 måneder (variasjon: 1,7-16,6) i belzutifan-armen og 3,0 måneder (variasjon: 1,8-5,4) i everolimus-armen (median oppfølgingstid på 13,5 måneder), i undergruppen med pasienter som fikk to eller flere behandlingslinjer som inkluderte en PD-(L)1-hemmer og minst to VEGF-måltrettede behandlinger i LITESPARK-005.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse per behandlingsarm i LITESPARK-005 for pasienter som fikk to eller flere behandlingslinjer som inkluderte en PD-(L)1-hemmer og minst to VEGF-målrettede behandlinger*



*Median oppfølgingstid 13,5 måneder

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse per behandlingsarm i LITESPARK-005 for pasienter som fikk to eller flere behandlingslinjer som inkluderte en PD-(L)1-hemmer og minst to VEGF-måltrettede behandlinger*



Antall i risikogruppe

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

*Median oppfølgingstid 19,6 måneder

Klinisk studie hos voksne pasienter med von Hippel-Lindaus (VHL)-sykdomsassosierte tumorer

Effekten av belzutifan ble undersøkt i LITESPARK-004, en åpen fase 2 klinisk studie med 61 pasienter med VHL-sykdom som hadde minst én målbar solid tumor (som definert av RECIST v1.1) lokalisert til nyrene og som ikke trengte umiddelbar kirurgi. Pasientene kunne også ha andre VHL-sykdomsassosierte tumorer som CNS-hemangioblastomer og pNET. Pasientene fikk belzutifan i en dose på 120 mg én gang daglig. Pasientene ble vurdert radiologisk omtrent 12 uker etter behandlingsstart og deretter hver 12. uke. Behandlingen fortsatte inntil progresjon av sykdom eller uakseptabel toksisitet. Pasientene måtte ha ECOG PS på 0 eller 1. Studien ekskluderte pasienter som hadde tegn på metastatisk sykdom, enten RCC eller andre VHL-sykdomsassosierte tumorer, et umiddelbart behov for kirurgisk inngrep for tumorbehandling, fått utført noen type av større kirurgisk inngrep innen 4 uker før studieinkludering, hatt noen type av større kardiovaskulær hendelse innen 6 måneder før administrering av studielegemidlet, eller tidligere fått systemisk behandling for VHL-sykdomsassosiert RCC.

Blant de 61 pasientene inkludert i LITESPARK-004 var populasjonskarakteristikkene: median alder på 41 år, 3,3 % 65 år eller eldre, 52,5 % menn, 90,2 % hvite og 82,0 % hadde en ECOG PS på 0 og 16,4 % hadde en ECOG PS på 1. Syttisyv prosent av pasientene hadde tidligere RCC-kirurgiske prosedyrer. Andre VHL-sykdomsassosierte tumorer hos pasientene inkluderte lesjoner i bukspyttkjertelen (100,0 %), av hvilke 36,1 % var nevroendokrine tumorer i bukspyttkjertelen, CNS-hemangioblastomer (82,0 %) og angiomer i netthinnen (19,7 %).

Det primære effektendepunktet for behandling av VHL-sykdomsassosiert RCC var ORR målt ved radiologisk vurdering ved bruk av RECIST v1.1 som vurdert av en sentral uavhengig vurderingskomité (IRC). Ytterligere effektendepunkter inkluderte DOR og TTR. ORR og DOR i andre VHL-sykdomsassosierte tumorer ble vurdert som sekundære effektendepunkter.

Tabell 4 oppsummerer effektresultater for VHL-sykdomsassosiert RCC tumorer i LITESPARK-004, basert på en interimanalyse med median oppfølgingstid på 49,7 måneder.

Tabell 4: Effektresultater i VHL-sykdomsassosierte RCC tumorer i LITESPARK-004

Endepunkter	Belzutifan n=61
ORR* % (95 % KI)	67,2 % (54,0; 78,7)
Komplett respons	11,5 %
Delvis respons	55,7 %
Responsvarighet†	
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (8,6+; 44,4+)
% med varighet ≥ 12 måneder	100,0 %
Tid til respons	
Median i måneder (variasjon)	11,1 (2,7; 41,2)

Effektdata med median oppfølgingstid på 49,7 måneder (dato for «cut-off» 3. april 2023)

* Respons: Beste objektive respons som bekreftet komplett respons eller delvis respons

† Basert på Kaplan-Meier estimat

+ Angir pågående respons

Effektendepunkter for behandling av andre VHL-sykdomsassosierte tumorer inkluderte ORR og DOR som vurdert av IRC ved bruk av RECIST v1.1. Disse resultatene vises i tabell 5.

Tabell 5: Effektresultater for belzutifan for andre VHL-sykdomsassosierte tumorer

	Belzutifan n=61	
Endepunkt	Pasienter med evaluerbare CNS- hemangioblastomer n=50	Pasienter med evaluerbare nevroendokrine tumorer i bukspyttkjertelen n=22
ORR* % (95 % KI)	48 % (33,7; 62,6)	90,9 % (70,8; 98,9)
Komplett respons	8,0 %	50,0 %
Delvis respons	40,0 %	40,9 %
Responsvarighet†		
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (0,0+; 47,5+)	Ikke nådd (11,0+; 48,3+)
% med varighet ≥ 12 måneder	95,5 %	100,0 %

Effektdata med median oppfølgingstid på 49,7 måneder (dato for «cut-off» 3. april 2023)

* Respons: Beste objektive respons som bekreftet komplett respons eller delvis respons

† Basert på Kaplan-Meier estimat

+ Angir pågående respons

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med belzutifan i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved nyreneoplasmer og VHL-sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til belzutifan er lik hos friske personer og pasienter med solide tumorer, inkludert avansert RCC. Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse er simulert geometrisk gjennomsnittlig steady state (CV %) $C_{\max}$ 1,5 mikrog/ml (46 %) og $AUC_{0-24\text{ timer}}$ er 20,8 mikrog•time/ml (64 %) hos pasienter behandlet med 120 mg belzutifan. Steady state nås etter omtrent 3 dager.

Absorpsjon

Etter oral enkeltdose administrering av 120 mg belzutifan oppstod maksimal plasmakonsentrasjon (median $T_{\max}$) av belzutifan 1 til 2 timer etter dosering.

Effekt av mat

Et fett- og kaloririkt måltid forsinket maksimal konsentrasjon av belzutifan med omtrent 2 timer, men hadde ingen effekt på eksponeringen (AUC). Det var en moderat reduksjon i $C_{\max}$ med 24 % etter inntak av et fett- og kaloririkt måltid, men dette var ikke klinisk betydningsfullt. Derfor kan belzutifan tas uten hensyn til mat.

Distribusjon

Basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen er gjennomsnittlig (CV %) distribusjonsvolum 120 liter (28,5 %). Plasmaproteinbinding av belzutifan er 45 %. Blod-til-plasma-konsentrasjonsratio av belzutifan er 0,88.

Biotransformasjon

Belzutifan metaboliseres primært av UGT2B17 og CYP2C19 og i mindre grad av CYP3A4. Både UGT2B17 og CYP2C19 viser genetisk polymorfisme (se «Spesielle populasjoner – *Langsomme omsettere av både UGT2B17 og CYP2C19*»).

In vitro-vurdering av legemiddelinteraksjoner

Belzutifan er et substrat for UGT2B17, CYP2C19 og CYP3A4. Aktiv transport er ikke en avgjørende faktor for disposisjon av belzutifan. Belzutifan er ikke en hemmer av CYP-enzymene, UGT-enzymene, eller transportører med unntak for MATE-2K og potensielt MATE1. Belzutifan induserer ikke CYP1A2, men belzutifan induserer CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4 på en konsentrasjonsavhengig måte (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen er gjennomsnittlig (CV %) clearance 5,89 l/time (60,6 %) og gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid er omtrent 14 timer.

Etter oral administrering av radiomerket belzutifan til friske personer ble omtrent 49,6 % av dosen skilt ut i urinen og 51,7 % i feces (primært som inaktive metabolitter). Omtrent 6 % av dosen ble gjenfunnet som modersubstans i urinen.

Linearitet

Plasma $C_{\max}$ og AUC økte proporsjonalt over et doseintervall på 40 mg til 120 mg.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av belzutifan hos friske personer og pasienter med kreft ble det ikke observert noen klinisk signifikante forskjeller i gjennomsnittlig eksponering for belzutifan mellom personer med normal nyrefunksjon og de med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon (som vurdert av estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR)). I en dedikert farmakokinetisk studie ble eksponering for belzutifan (AUC_{0-INF}) redusert med 6 % og økt med 14 % hos pasienter med nyresykdom i endestadiet henholdsvis før og etter hemodialyse (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av belzutifan hos friske personer og pasienter med kreft ble det ikke observert noen klinisk signifikante forskjeller i gjennomsnittlig eksponering for belzutifan mellom personer med normal leverfunksjon (total bilirubin og ASAT $\leq$ ULN) og de med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN eller total bilirubin > 1 til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT). I en dedikert farmakokinetisk studie økte eksponering for belzutifan (AUC_{0-INF}) med 52 % hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt (se pkt. 4.2).

Langsomme omsettere av både UGT2B17 og CYP2C19

Pasienter som er langsomme omsettere av både UGT2B17 og CYP2C19 har høyere eksponering for belzutifan, hvilket kan øke insidensen og alvorligheten av bivirkninger av belzutifan, og skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 4.8).

Belzutifan metaboliseres i hovedsak av UGT2B17 og CYP2C19. Aktiviteten hos disse enzymene varierer mellom individer som bærer forskjellige genetiske varianter, hvilket kan påvirke konsentrasjonen av belzutifan. Langsomme omsettere er individer som ikke anses å ha noen enzymaktivitet. Hos pasienter som er langsomme omsettere av både UGT2B17 og CYP2C19 kan CYP3A4 være en viktig eliminasjonsvei. Omtrent 15 % av kauasiere, 11 % av latinamerikanere, 6 % av afroamerikanere, 38 % av sørasiater og 70 % av østasiater er langsomme omsettere av UGT2B17. Omtrent 2 % av kauasiere, 1 % av latinamerikanere, 5 % av afroamerikanere, 8 % av sørasiater og 13 % av østasiater er langsomme omsettere av CYP2C19. Omtrent 0,3 % av kauasiere, 0,1 % av latinamerikanere, 0,3 % av afroamerikanere, 3 % av sørasiater og 9 % av østasiater er langsomme omsettere av både UGT2B17 og CYP2C19. Forventede frekvenser i den japanske befolkningen for langsomme omsettere av UGT2B17, CYP2C19 og både UGT2B17 og CYP2C19 er henholdsvis ca. 77 %, 19 % og 15 %. Forventede frekvenser i USAs befolkning for langsomme omsettere av UGT2B17, CYP2C19 og både UGT2B17 og CYP2C19 er henholdsvis omtrent 16 %, 3 % og 0,5 %, basert på den rapporterte andelen av den amerikanske befolkningen representert av store etniske grupper.

Effekten av langsomme omsettere av både CYP2C19 og UGT2B17 på eksponeringen for belzutifan ble undersøkt i en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Basert på den populasjonsfarmakokinetiske modellen, forventes pasienter som er langsomme omsettere av CYP2C19, UGT2B17 eller både UGT2B17 og CYP2C19 å ha henholdsvis 1,3-, 2,7-, eller 3,3 ganger så stor eksponering for anbefalt dose (steady-state $AUC_{0-24\text{timer}}$) sammenlignet med en typisk referansepasient (raske omsettere av UGT2B17, raske/intermediære omsettere av CYP2C19). Ingen dosejustering anbefales basert på eksponering-respons-analyser for effekt og sikkerhet og risiko-nytte profil.

Effekter av alder, kjønn, etnisitet og kroppsvekt

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse har ikke alder (variasjon: 9 til 90 år), kjønn, etnisitet og kroppsvekt (variasjon: 42,1 til 166 kg) en klinisk meningsfull effekt på farmakokinetikken til belzutifan. Potensielle forskjeller i eksponering mellom etnisiteter er mulig på grunn av forskjellige frekvenser av metaboliserende enzymer (se Spesielle populasjoner – «Langsomme omsettere av både UGT2B17 og CYP2C19»).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

Toksisitetsstudier med gjentatt oral dosering hos rotter og hunder i opptil 3 måneders varighet viste anemi ved alle doser, inkludert ved eksponeringsnivåer lavere enn humane eksponeringsnivåer. Selv om anemien var reversibel, er dette relevant for mennesker.

Karsinogenitet

En 26 ukers karsinogenitetsstudie med transgen rasH2-mus har blitt utført med belzutifan i doser opp til 600 mg/kg/dag, tilsvarende eksponeringer opptil 28 ganger human eksponering ved godkjent dose. Ingen belzutifan-relaterte neoplastiske funn ble observert ved noen dosenivå, og ingen karsinogen risiko ble identifisert i studien.

Mutagenese

Belzutifan var ikke genotoksisk i *in vitro* bakteriell mutagenese- og mikronukleusanalyser, og en *in vivo* mikronukleusanalyse på rotter ved 1,7 ganger human eksponering.

Reproduksjonstoksisitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier med belzutifan. I den 3-måneders toksisitetsstudien med gjentatt dosering hos rotter ble irreversibel testikkelatrofi/degenerasjon og oligospermi observert ved eksponeringer lavere enn human eksponering ved anbefalt dose på 120 mg daglig. Ingen testikkeltoksisitet ble observert hos hunder opp til en eksponering som ligner på human eksponering. Det var ingen funn i reproduktive organer hos hunner, verken hos rotter eller hunder i 3-måneders toksisitetsstudier, men HIF-2 α har en funksjonell rolle i livmoren under embryoimplantasjon og etablering av drektighet hos mus. Hemming av HIF-2 α ved eksponering for belzutifan har potensial til å forstyrre embryoimplantasjon, noe som fører til svekkelse av kvinnelig fertilitet. I en studie av embryo-føtal utvikling hos rotter forårsaket administrering av belzutifan under organogenese embryo-føtal død opp til 100 %, redusert føtal kroppsvekt og føtale skjelettavvik ved eksponeringer tilsvarende eller under human eksponering ved anbefalt dose på 120 mg daglig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

hypromelloseacetatsuksinat
cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)
mannitol (E 421)
krysskarmellosenatrium (E 468)
silika, kolloidal vannfri (E 551)
magnesiumstearat (E 470b)

Filmdrasjering

polyvinylalkohol (E 1203)
titandioksid (E 171)
makrogol (E 1521)
talkum (E 553b)
indigokarmin (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium-blister.

Pakning som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter.

Flerpakning som inneholder 90 (3 pakninger med 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1893/001

EU/1/24/1893/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- ### **• Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen må før lansering av WELIREG i hvert medlemsland, bli enig med de nasjonale myndighetene om innhold og form på veiledning for helsepersonell, inkludert kommunikasjonsmidler, distribusjonsform og andre aspekter ved opplæringsmaterialet. Pasientkortet er inkludert i pakningen.

Hensikten med opplæringsmaterialet er å informere om hensiktsmessige prevensjonstiltak for å forhindre graviditet hos kvinnelige pasienter som behandles med belzutifan.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at helsepersonell og fertile kvinner som henholdsvis forventes å forskrive eller bruke WELIREG i hvert medlemsland der WELIREG markedsføres, har tilgang til/får følgende opplæringsmateriell:

- Veiledning for helsepersonell
- Pasientkort

Opplæringsmateriell for helsepersonell:

- Preparatomtale
- Veiledning for helsepersonell

Veiledning for helsepersonell:

- Belzutifan kan forårsake embryo-føtal skade, inkludert fosterdød, når det gis til en gravid kvinne.
- Belzutifan er kontraindisert hos gravide kvinner som behandles for von Hippel-Lindaus (VHL)-sykdomsassosierte tumorer.
- Belzutifan skal ikke brukes under graviditet hos kvinner som behandles for nyrecellekarsinom, med mindre den kliniske tilstanden krever behandling med belzutifan.
- Detaljer om hvordan man kan redusere den mulige risikoen for eksponering under graviditet hos fertile kvinner basert på følgende:
 - En graviditetstest skal utføres før oppstart av behandling med belzutifan.
 - Fertile kvinner skal bruke svært effektiv prevensjonsmetode under behandling med belzutifan, og i minst 1 uke etter siste dose.
 - Forklar for pasienten at belzutifan kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler. Derfor skal en ikke-hormonell prevensjonsmetode brukes, eller så skal mannlig partner bruke kondom.
 - Fertile kvinner skal informeres om den mulige risikoen for embryo-føtal skade og hensiktsmessige prevensjonstiltak før behandlingen med belzutifan starter.
- Behov for å avslutte behandlingen med belzutifan dersom en graviditet er planlagt eller en graviditet oppdages.
- Et pasientkort er inkludert i pakningen. Helsepersonell skal informere hver fertil kvinne om hensikten med pasientkortet før behandlingen starter.

Pasientkort

- Belzutifan skal ikke brukes av gravide kvinner fordi bruk av belzutifan kan forårsake fosterskade, inkludert fosterdød, når det brukes under graviditet.
- Språk som beskriver hvordan man kan redusere den mulige risikoen for eksponering under graviditet basert på følgende:
 - En graviditetstest skal utføres før oppstart av behandling med belzutifan.
 - Fertile kvinner skal bruke svært effektiv prevensjonsmetode under behandling med belzutifan, og i minst 1 uke etter siste dose.
 - Belzutifan kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler. Derfor skal en ikke-hormonell prevensjonsmetode brukes, eller så skal mannlig partner bruke kondom.
 - Dersom en graviditet oppstår under behandling med belzutifan, kontakt lege umiddelbart.
- Kontaktinformasjon til forskriveren av belzutifan.
- Fertile kvinner skal instrueres om å snakke med helsepersonell om prevensjon mens de tar belzutifan.
- Instruer pasienten om å lese pakningsvedlegget for ytterligere informasjon om sikkerheten til belzutifan.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekten og sikkerheten til belzutifan som monoterapi til behandling av voksne pasienter med von Hippel-Lindaus sykdom, som trenger behandling for assosiert, lokalisert nyrecellekarsinom (RCC), hemangioblastomer i sentralnervesystemet (CNS) eller nevroendokrine tumorer i bukspyttkjertelen (pNET), og hvor lokaliserte prosedyrer er uegnet, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene fra den pågående studien MK-6482-004: en åpen fase II enarmet studie for å ytterligere undersøke den langsiktige effekten og sikkerheten til belzutifan for behandling av von Hippel-Lindaus sykdomsassosiert nyrecellekarsinom.	Q1 2027
For å bekrefte effekten og sikkerheten til belzutifan som monoterapi til behandling av voksne pasienter med von Hippel-Lindaus sykdom som trenger behandling for assosiert, lokalisert RCC, CNS-hemangioblastomer eller pNET, og hvor lokaliserte prosedyrer er uegnet, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn effekt- og sikkerhetsresultater fra minst 64 deltakere, med minst 24 måneders oppfølging fra kohort B1 fra den pågående studien MK-6482-015, en ukontrollert fase II-studie for å vurdere effekten og sikkerheten til belzutifan hos pasienter med von Hippel-Lindaus sykdomsassosierte tumorer som har minst 1 målbar RCC, pNET, eller feokromocytom/paragangliom (PPGL) tumor.	Q1 2027

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

WELIREG 40 mg filmdrasjerte tabletter
belzutifan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg belzutifan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tabletter, filmdrasjerte
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1893/001 30 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

WELIREG 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE FOR FLERPAKNING – MED BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

WELIREG 40 mg filmdrasjerte tabletter
belzutifan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg belzutifan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tabletter, filmdrasjerte

Flerpakning: 90 (3 pakninger med 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1893/002 Flerpakning: 90 (3 pakninger med 30) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

WELIREG 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE ESKE FOR FLERPAKNING – UTEN BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

WELIREG 40 mg filmdrasjerte tabletter
belzutifan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg belzutifan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tabletter, filmdrasjerte
30 filmdrasjerte tabletter
Del av en flerpakning som ikke kan selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1893/002 Flerpakning: 90 (3 pakninger med 30) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

WELIREG 40 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER
--

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

WELIREG 40 mg tabletter
belzutifan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

PASIENTKORT

Welireg ▼ (belzutifan)

- Bruk ikke WELIREG mot von Hippel-Lindaus sykdom dersom du er gravid.
- Dersom du er gravid og trenger behandling for nyrecellekarsinom (RCC), snakk med lege om bruk av WELIREG.
- WELIREG kan skade barnet og forårsake fosterdød. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Legen vil ta en graviditetstest før du begynner å ta WELIREG.
- Du skal ikke bli gravid mens du tar WELIREG.

Prevensjon

- Dersom du er en kvinne som kan bli gravid:
 - Prevensjonsmetoder som inneholder hormoner - som p-piller, p-sprøyte eller p-plaster - fungerer muligens ikke like bra mens du tar WELIREG.
 - Mens du tar WELIREG og i minst 1 uke etter siste dose:
 - skal du bruke en effektiv ikke-hormonell prevensjonsmetode, eller
 - skal din mannlige partner bruke kondom.
- Snakk med lege eller apotek om hvilke prevensjonsmetoder som kan være riktige for deg mens du tar WELIREG.
- Snakk med lege umiddelbart dersom du blir gravid eller tror du kan ha blitt gravid under behandlingen.

For mer informasjon, les pakningsvedlegget for WELIREG som inneholder informasjon for pasienten.

Viktig kontaktinformasjon

Navn på lege _____

Telefon _____

Telefon utenom arbeidstid _____

Mitt navn _____

[MSD logo]

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

WELIREG 40 mg filmdrasjerte tabletter belzutifan

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Pakningen inneholder også et pasientkort rettet mot kvinner som kan bli gravide. Les kortet da det inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må være oppmerksom på før og under behandlingen med WELIREG.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva WELIREG er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker WELIREG
3. Hvordan du bruker WELIREG
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer WELIREG
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva WELIREG er og hva det brukes mot

WELIREG er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet belzutifan.

WELIREG brukes til å behandle voksne med:

- nyrecellekarsinom (RCC) med klarcellet komponent, en type nyrekreft. Det brukes når kreften er avansert (har spredt seg) etter behandlinger rettet mot immunsystemet (PD-1 eller PD-L1-hemmer) og ukontrollert vekst av blodkar (VEGF-måltrettet behandling).
- von Hippel-Lindaus (VHL) sykdom (en genetisk tilstand som får svulster og cyster til å vokse i visse deler av kroppen) som trenger behandling for nyrecellekarsinom (RCC), svulster i hjernen og ryggmargen kalt hemangioblastomer i sentralnervesystemet, eller en type kreft i bukspyttkjertelen kalt nevroendokrin svulst i bukspyttkjertelen, og hvor kirurgi eller andre lokaliserte prosedyrer er uegnet.

Virkestoffet i WELIREG, belzutifan, blokkerer et protein kalt hypoksi-induserbar faktor 2 alfa (HIF-2 α). Dette proteinet hjelper til med å kontrollere hvordan celler og blodkar vokser, noe som kan spille en rolle i utviklingen og spredningen av svulster i kroppen.

2. Hva du må vite før du bruker WELIREG

Bruk ikke WELIREG

- dersom du er allergisk overfor belzutifan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege eller apotek dersom du er usikker.
- dersom du er gravid og trenger behandling for von Hippel-Lindaus sykdom (se avsnitt «Graviditet»).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker WELIREG:

- dersom du har pustevansker
- dersom du har lave nivåer av røde blodceller (anemi)
- dersom du har von Hippel-Lindaus sykdom og svulster i hjernen og ryggmargen

Lave nivåer av røde blodceller (anemi)

Behandling med WELIREG kan forårsake anemi (lave nivåer av røde blodceller). Snakk med lege dersom du utvikler noen av følgende symptomer:

- kortpustethet
- tretthet (fatigue)
- svimmelhet
- blek hud

Legen vil overvåke deg for anemi før du starter behandling med WELIREG og under behandlingen. Dersom du utvikler alvorlig anemi kan legen starte behandling med legemidler som er kjent for å stimulere produksjonen av røde blodceller (erytropoiese-stimulerende legemidler), og/eller blodtransfusjon, og stoppe behandlingen med WELIREG inntil anemien går over eller avslutte behandlingen med WELIREG permanent.

Lave nivåer av oksygen i blodet (hypoksi)

Behandling med WELIREG kan forårsake hypoksi. Snakk med lege umiddelbart dersom du utvikler noen av følgende symptomer:

- kortpustethet
- raske hjerteslag
- rask pust
- blåaktig misfarging av huden rundt munnen
- manglende evne til å snakke i hele setninger uten å trekke pusten
- uvanlig tretthet
- forvirring

Legen vil overvåke deg for hypoksi før du starter behandling med WELIREG og under behandlingen. Dersom du utvikler alvorlig hypoksi kan legen starte opp oksygenbehandling eller stoppe behandlingen med WELIREG. Behandlingen med WELIREG vil gjenopptas med en lavere dose. Dersom hypoksi gjentar seg vil legen avslutte behandlingen med WELIREG. I noen tilfeller, dersom du utvikler hypoksi som er svært alvorlig, kan legen avslutte behandlingen med WELIREG permanent.

Blødning i hjernen og ryggmargen (blødning i sentralnervesystemet)

Behandling med WELIREG mot von Hippel-Lindaus sykdom kan forårsake blødning i hjernen og ryggmargen dersom du har svulster i hjernen og/eller ryggmargen. Snakk med lege umiddelbart dersom du utvikler noen av følgende symptomer:

- alvorlig hodepine
- synsproblemer
- alvorlig søvnighet
- alvorlig svakhet på den ene siden av kroppen
- ukoordinerte muskelbevegelser
- sterke smerter i nakke eller rygg
- tap av følelse av smerte, temperatur og berøring

Barn og ungdom

WELIREG er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år. Det er ikke kjent om WELIREG er sikkert og effektivt å bruke hos disse pasientene.

Andre legemidler og WELIREG

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi WELIREG kan påvirke måten andre legemidler virker på. Enkelte andre legemidler kan også påvirke hvordan WELIREG virker.

WELIREG kan påvirke måten hormonelle prevensjonsmidler virker på. Mens du tar WELIREG og i minst 1 uke etter siste dose:

- skal du bruke en effektiv ikke-hormonell prevensjonsmetode, eller
- skal din mannlige partner bruke kondom.

Graviditet

Bruk ikke WELIREG mot von Hippel-Lindaus sykdom dersom du er gravid.

Dersom du er gravid og trenger behandling for RCC, snakk med lege om bruk av WELIREG.

WELIREG kan skade barnet og forårsake fosterdød. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Legen vil ta en graviditetstest før du begynner å ta WELIREG.

Du skal ikke bli gravid mens du tar WELIREG.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid:

- prevensjonsmetoder som inneholder hormoner - som p-piller, p-sprøyte eller p-plaster - fungerer muligens ikke like bra mens du tar WELIREG.
- mens du tar WELIREG og i minst 1 uke etter siste dose:
 - skal du bruke en effektiv ikke-hormonell prevensjonsmetode, eller
 - skal din mannlige partner bruke kondom.

Snakk med lege eller apotek om hvilke prevensjonsmetoder som kan være riktige for deg mens du tar WELIREG.

Fertilitet

WELIREG kan forårsake fertilitetsproblemer hos menn og kvinner, noe som kan påvirke din evne til å få barn. Snakk med lege eller apotek dersom dette er en bekymring for deg.

Amming

Snakk med lege eller apotek dersom du ammer eller planlegger å amme.

Det er ikke kjent om WELIREG går over til morsmelk. Dersom du tar dette legemidlet når du ammer, kan det skade barnet ditt. Du og legen skal sammen beslutte om du skal ta WELIREG eller om du skal amme. Ikke gjør begge deler samtidig. Dersom du ønsker å amme, vent minst 1 uke etter siste dose med WELIREG.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg svimmel eller trett når du tar WELIREG. Dersom dette skjer, ikke kjør bil eller bruk maskiner før du ikke lenger føler deg svimmel eller trett.

WELIREG inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker WELIREG

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

- Den anbefalte dosen er 120 mg én gang daglig. Ta tre 40 mg tabletter én gang daglig til omtrent samme tid hver dag.
- Legen kan senke dosen din eller stoppe behandlingen, enten for en kort periode eller permanent dersom du opplever visse bivirkninger mens du tar WELIREG (se avsnitt 4).

Hvordan du skal ta

Svelg tablettene hele – ikke del dem. Det er ikke kjent om dette legemidlet virker dersom tablettene ikke er hele.

Du kan ta WELIREG med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av WELIREG

Dersom du tar for mange tabletter, kontakt lege eller sykehus for råd.

Dersom du har glemt å ta WELIREG

Dersom du glemmer en dose med WELIREG, ta den glemte dosen så snart som mulig samme dag. Ta din vanlige dose med WELIREG neste dag.

Dersom du kaster opp etter å ha tatt WELIREG, ikke ta en ny dose. Ta din vanlige dose av WELIREG neste dag.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

WELIREG kan forårsake følgende bivirkninger som kan være alvorlige (se avsnitt 2):

- reduserte nivåer av røde blodceller (anemi) (svært vanlig, kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
- lave nivåer av oksygen i blodet (hypoksi) (svært vanlig, kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
- pustevansker (dyspné) (svært vanlig, kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

Snakk med lege dersom du opplever noen av følgende symptomer:

- tretthet (fatigue)
- blek hud
- kortpustethet
- problemer med å puste
- brystmerter
- raske hjerteslag
- eller svimmelhet

Du kan trenge blodoverføring dersom antallet røde blodceller er for lavt. Du kan trenge oksygenbehandling dersom du har for lave oksygennivåer i blodet.

Legen vil ta blodprøver for å kontrollere antallet røde blodceller og måle oksygennivået i blodet, før og under behandlingen med WELIREG.

Andre bivirkninger som kan oppstå er:**Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):**

- tretthet (fatigue)
- svimmelhet
- kvalme
- blødning (hemoragi) (inkludert blødning i hjernen og ryggmargen dersom du har von Hippel-Lindaus sykdomsassosierte hemangioblastomer i sentralnervesystemet)

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- vektøkning

Snakk med lege dersom du opplever noen av bivirkningene som er listet opp ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer WELIREG

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet og på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er skadet eller viser tegn til at den har vært tuklet med.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**Sammensetning av WELIREG**

- Virkestoff er belzutifan. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg belzutifan.
- Andre innholdsstoffer er krysskarmellosenatrium (E 468) (se «WELIREG inneholder natrium» i avsnitt 2), hypromelloseacetatsuksinat, magnesiumstearat (E 470b), mannitol (E 421), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), og kolloidal vannfri silika (E 551). Filmdrasjeringen inneholder indigokarmin (E 132), makrogol (E 1521), polyvinylalkohol (E 1203), talkum (E 553b), titandioksid (E 171).

Hvordan WELIREG ser ut og innholdet i pakningen

WELIREG er en blå, oval, filmdrasjert tablett preget med «177» på den ene siden og umerket på den andre siden. WELIREG er tilgjengelig i aluminium/aluminium-blister. Hver pakning inneholder 30 filmdrasjerte tabletter. Hver flerpakning inneholder 90 (3 pakninger med 30) filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli tilgjengelig i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

IrelandMerck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 5204 201

msd.slovenia@merck.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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG IV

KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).