

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

WELIREG 40 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg belzutyfanu (belzutifanum).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).
Niebieska, owalna tabletka, o wymiarach około 13 x 8 mm, z wytłoczonym oznaczeniem „177” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)

Produkt leczniczy WELIREG jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby po dwóch lub więcej liniach leczenia zawierających inhibitor PD-(L)1 i co najmniej dwie terapie ukierunkowane na naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. VEGF).

Nowotwory związane z chorobą von Hippel-Lindau (ang. VHL, von Hippel-Lindau)

Produkt leczniczy WELIREG jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu choroby von Hippel-Lindau u dorosłych pacjentów, którzy wymagają leczenia z powodu związanego z tą chorobą, miejscowego raka nerkowokomórkowego (RCC), naczyniaków krwionośnych zarodkowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (ang. CNS, central nervous system) lub nowotworów neuroendokrynnych trzustki (ang. pNET, pancreatic neuroendocrine tumours), u których zabiegi miejscowe są nieodpowiednie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi rozpocząć i kontrolować lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego WELIREG to 120 mg belzutyfanu (trzy tabletki 40 mg) podawana raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia.

Leczenie należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego WELIREG, należy przyjąć ją jak najszybciej tego samego dnia. Następnego dnia należy powrócić do dawkowania według ustalonego schematu. Nie należy przyjmować dodatkowych tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeśli w jakimkolwiek momencie po przyjęciu produktu leczniczego WELIREG wystąpią wymioty, nie należy przyjmować kolejnej dawki. Następną dawkę należy przyjąć kolejnego dnia.

Modyfikacje dawkowania

Modyfikacje dawkowania produktu leczniczego WELIREG w przypadku działań niepożądanych podsumowano w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawkowania

Działania niepożądane	Stopień nasilenia*	Modyfikacja dawkowania
Niedokrwistość (patrz punkt 4.4)	Stopień 3. (hemoglobina < 8 g/dl; < 4,9 mmol/l; < 80 g/l; wskazana transfuzja)	• Wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia objawów do ≤ stopnia 2. • Wznowić leczenie tą samą lub zmniejszoną dawką (zmniejszyć o 40 mg); rozważyć zakończenie leczenia w zależności od stopnia nasilenia i utrzymywania się niedokrwistości
	Stopień 4. (zagrożające życiu powikłania lub wskazana pilna interwencja)	• Wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia objawów do ≤ stopnia 2. • Wznowić leczenie zmniejszoną dawką (zmniejszyć o 40 mg) lub zakończyć leczenie w przypadku nawrotu stopnia 4.
Niedotlenienie (patrz punkt 4.4)	Stopień 3. bez objawów (zmniejszona saturacja tlenem w spoczynku, (np. odczyt pulsoksymetru < 88% lub Pa O ₂ ≤ 55 mm Hg))	• Możliwość kontynuacji lub wstrzymania leczenia do czasu ustąpienia objawów do ≤ stopnia 2. • Wznowić leczenie zmniejszoną dawką (zmniejszyć o 40 mg) lub zakończyć leczenie w zależności od nasilenia i utrzymywania się niedotlenienia
	Stopień 3. z objawami (zmniejszona saturacja tlenem w spoczynku, (np. odczyt pulsoksymetru 88% lub Pa O ₂ ≤ 55 mm Hg))	• Wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia objawów do ≤ stopnia 2. • Wznowić leczenie zmniejszoną dawką (zmniejszyć o 40 mg) lub zakończyć leczenie w zależności od nasilenia i utrzymywania się niedotlenienia

Działania niepożądane	Stopień nasilenia*	Modyfikacja dawkowania
	Stopień 4. (zagrożające życiu upośledzenie czynności dróg oddechowych; wymagana pilna interwencja (np. tracheotomia lub intubacja))	Zakończyć leczenie
Inne działania niepożądane (patrz punkt 4.8)	Stopień 3.	- Wstrzymać dawkowanie do czasu ustąpienia objawów do $\leq$ stopnia 2. - Rozważyć wznowienie leczenia zmniejszoną dawką (zmniejszyć o 40 mg) w zależności od stopnia nasilenia i utrzymywania się objawów - Zakończyć leczenie w przypadku nawrotu stopnia 3.
	Stopień 4.	Zakończyć leczenie

*W oparciu o kryteria Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute (ang. NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), wersja 5.0

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest zalecane dostosowywanie dawki u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest zalecane dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym z końcowym stadium choroby nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest zalecane dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi (bilirubina całkowita $\leq$ górna granica normy (GGN) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $>$ GGN lub bilirubina całkowita > 1 do $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT) lub umiarkowanymi (bilirubina całkowita w zakresie $> 1,5 \times$ GGN i $\leq 3 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT lub stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań z zastosowaniem belzutyfanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy WELIREG jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Tabletki należy połykać w całości i można je przyjmować niezależnie od posiłków. Tabletek nie należy dzielić, kruszyć ani żuć, ponieważ nie wiadomo, czy ma to wpływ na wchłanianie belzutyfanu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża u pacjentek z nowotworami związanymi z chorobą VHL (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedokrwistość

U pacjentów otrzymujących belzutyfan w badaniach klinicznych zgłaszano występowanie niedokrwistości (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować pacjentów pod kątem niedokrwistości przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia belzutyfanem. U pacjentów, u których rozwinie się niedokrwistość stopnia 3., należy wstrzymać podawanie belzutyfanu, a pacjentów należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną, w tym podawać czynnik stymulujący erytropoezę (ang. ESA, erythropoiesis-stimulating agent) do czasu ustąpienia objawów do $\leq$ stopnia 2. (więcej informacji patrz ulotka informacyjna dotycząca ESAs). W przypadku nawracającej niedokrwistości stopnia 3., należy zakończyć podawanie belzutyfanu. U pacjentów, u których rozwinie się niedokrwistość stopnia 4., należy wstrzymać podawanie belzutyfanu i zakończyć w przypadku nawracającej niedokrwistości stopnia 4. (patrz punkt 4.2).

Niedotlenienie

U pacjentów otrzymujących belzutyfan w badaniach klinicznych zgłaszano występowanie niedotlenienia (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem nasycenia krwi tętniczej tlenem przy użyciu pulsoksymetru przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia belzutyfanem. W przypadku bezobjawowego niedotlenienia stopnia 3. należy rozważyć podanie dodatkowego tlenu i kontynuację lub wstrzymanie leczenia. W przypadku wstrzymania leczenia, belzutyfan należy wznowić w zmniejszonej dawce. U pacjentów z objawowym niedotlenieniem stopnia 3. należy wstrzymać podawanie belzutyfanu, leczyć niedotlenienie i wznowić leczenie belzutyfanem w zmniejszonej dawce. W przypadku nawrotów objawowego niedotlenienia leczenie należy zakończyć. W przypadku wystąpienia niedotlenienia stopnia 4., leczenie należy zakończyć (patrz punkt 4.2).

Działanie toksyczne na zarodek i płód: kobiety w wieku rozrodczym

Belzutyfan może powodować uszkodzenia zarodka i płodu, w tym utratę płodu u ludzi (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Przed rozpoczęciem leczenia belzutyfanem u kobiet w wieku rozrodczym, należy wykluczyć u nich ciążę.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia belzutyfanem i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki ze względu na potencjalne ryzyko dla płodu (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Krwotok do OUN u pacjentów z chorobą VHL związaną z naczyniakami krwionośnymi zarodkowymi OUN (ang. CNS-HB, CNS-haemangioblastomas)

Krwotok do OUN, w tym zakończony zgonem, obserwowano u pacjentów z chorobą VHL związaną z naczyniakami krwionośnymi zarodkowymi OUN (ang. CNS-HB). Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych krwotoku do OUN u pacjentów z chorobą VHL związaną z naczyniakami krwionośnymi zarodkowymi OUN (ang. CNS-HB) leczonych belzutyfanem.

Informacje o substancjach pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* i badania farmakogenomiczne wskazują, że belzutyfan jest metabolizowany przez UGT2B17 i przez CYP2C19, oraz że belzutyfan indukuje CYP3A4 w sposób zależny od stężenia.

Wpływ belzutyfanu na inne produkty lecznicze

Jednoczesne podawanie belzutyfanu z substratami CYP3A4, w tym hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi, zmniejsza stężenia substratów CYP3A4, co może zmniejszyć skuteczność tych substratów. Stopień tego zmniejszenia może być wyraźniejszy u pacjentów słabo metabolizujących zarówno przez UGT2B17, jak i CYP2C19 (patrz punkt 5.2). Należy unikać jednoczesnego podawania belzutyfanu z wrażliwymi substratami CYP3A4, których minimalne zmniejszenie stężenia może prowadzić do niepowodzenia terapeutycznego z zastosowaniem substratu. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy zwiększyć dawkę wrażliwego substratu CYP3A4 zgodnie z jego Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Jednoczesne podawanie belzutyfanu z hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi może prowadzić do nieskuteczności antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6) lub zwiększenia krwawień międzymiesiączkowych. Pacjentki stosujące hormonalne leki antykoncepcyjne należy pouczyć o konieczności stosowania alternatywnej, niehormonalnej metody antykoncepcji lub stosowania prezerwatywy przez partnera w trakcie leczenia belzutyfanem.

W badaniu klinicznym wielokrotne podawanie belzutyfanu w dawce 120 mg na dobę spowodowało 40% zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą (AUC) midazolamu, co jest efektem zgodnym ze słabym induktorem CYP3A4. Belzutyfan może wykazywać umiarkowaną indukcję CYP3A4 u pacjentów z wyższą ekspozycją na belzutyfan w osoczu (patrz punkt 5.2).

Na podstawie danych z badań *in vitro*, oczekuje się zahamowania MATE-2K przez belzutyfan przy istotnych klinicznie ekspozycjach i nie można wykluczyć zahamowania MATE1.

Belzutyfan jest induktorem CYP2B6 i CYP2C8 *in vitro*. Nie przeprowadzono badań *in vivo*. Jednoczesne podawanie z belzutyfanem może skutkować klinicznie istotnym zmniejszeniem stężenia w osoczu wrażliwych substratów CYP2B6 i (lub) CYP2C8.

Wpływ innych produktów leczniczych na belzutyfan

Jednoczesne podawanie belzutyfanu z inhibitorami UGT2B17 lub CYP2C19 zwiększa ekspozycję na belzutyfan w osoczu, co może zwiększyć częstość występowania i stopień nasilenia działań niepożądanych belzutyfanu. Pacjentów należy monitorować pod kątem niedokrwistości i niedotlenienia, a dawkę belzutyfanu należy zmniejszyć zgodnie z zaleceniami.

Nie badano dotychczas wpływu silnych induktorów CYP2C19 na ekspozycję belzutyfanu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia belzutyfanem u kobiet w wieku rozrodczym, należy wykluczyć u nich ciążę.

Belzutyfan może powodować uszkodzenia zarodka i płodu, w tym utratę płodu, jeśli jest podawany kobiecie w ciąży (patrz punkty 4.4 i 5.3). Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia belzutyfanem i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki. Stosowanie belzutyfanu może zmniejszać skuteczność hormonalnych leków antykoncepcyjnych. Pacjentki stosujące hormonalne leki antykoncepcyjne należy pouczyć o konieczności stosowania alternatywnej, niehormonalnej metody antykoncepcji lub stosowania prezerwatywy przez partnera podczas leczenia belzutyfanem (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania belzutyfanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Rak nerkowokomórkowy

Belzutyfanu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia belzutyfanem.

Nowotwory związane z chorobą von Hippel-Lindau (VHL)

Belzutyfan jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Jeśli ciąża wystąpi podczas leczenia belzutyfanem, należy zakończyć leczenie.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących obecności belzutyfanu lub jego metabolitów w mleku ludzkim, ich wpływu na dziecko karmione piersią lub wytwarzanie mleka. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, zaleca się kobietom, aby nie karmiły piersią podczas leczenia belzutyfanem i przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Na podstawie wyników badań na zwierzętach, belzutyfan może upośledzać płodność u mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkt 5.3). Pacjentów należy pouczyć o potencjalnym ryzyku. Nie wiadomo, czy wpływ na płodność jest odwracalny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Belzutyfan wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu belzutyfanu mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie (patrz punkt 4.8).

Pacjentom należy wyjaśnić, że nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki nie będą mieć pewności, że leczenie belzutyfanem nie wpływa na nich niekorzystnie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania belzutyfanu oceniono w badaniach klinicznych u 576 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi oraz nowotworami miejscowymi związanymi z chorobą VHL leczonych belzutyfanem w dawce 120 mg raz na dobę. Mediana czasu trwania ekspozycji na belzutyfan wynosiła 9,2 miesiąca (zakres: od 0,1 do 55,4 miesiąca).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia belzutyfanem były niedokrwistość (84,2%), zmęczenie (42,7%), nudności (24,1%), duszność (21,4%), zawroty głowy (17,9%) oraz niedotlenienie (16,3%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. były niedokrwistość (28,8%) i niedotlenienie (12,2%).

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były niedotlenienie (7,1%), niedokrwistość (4,7%) oraz duszność (1,2%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania dawkowania belzutyfanu były niedokrwistość (7,1%), niedotlenienie (5,4%), zmęczenie (2,6%), nudności (2,4%), duszność (1,7%) oraz zawroty głowy (1,6%). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki belzutyfanu były niedotlenienie (6,3%), niedokrwistość (3,8%) oraz zmęczenie (1,7%). Najczęściej występującym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia belzutyfanem było niedotlenienie (1,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgłoszone w zbiorczej bazie danych dla pacjentów leczonych belzutyfanem (n=576) lub zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu. Te działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); oraz bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 2: Działania niepożądane u pacjentów leczonych belzutyfanem*

Działanie niepożądane produktu leczniczego	Wszystkie stopnie	Stopień 3. – 4.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość [†]	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego		
Zawroty głowy	Bardzo często	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Duszność	Bardzo często	Często
Niedotlenienie	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe		
Krwotok ^{‡#}	Bardzo często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Nudności	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zmęczenie	Bardzo często	Często
Badania diagnostyczne		
Zwiększenie masy ciała	Często	Często

*Częstości występowania działań niepożądanych przedstawionych w Tabeli 2 mogą uwzględniać wpływ choroby podstawowej.

[†]Niedokrwistość obejmuje niedokrwistość i zmniejszenie stężenia hemoglobiny

[‡]Obejmuje różne zdarzenia krwawienia z różnych miejsc, niewymienione pojedynczo.

Terminy dotyczące krwawienia, które wystąpiły u 5 lub więcej pacjentów leczonych belzutyfanem to: krwimocz, krwioplucie, stłuczenie i krwawienie z nosa (dowolnego stopnia); i krwimocz (stopnia 3.-4.).

[#]Obejmuje krwotok do OUN (zaobserwowano przypadek śmiertelny) (patrz punkt 4.4).

Opis wybranych działań niepożądanych

Niedokrwistość (patrz punkt 4.4)

Niedokrwistość wystąpiła u 83% pacjentów z zaawansowanym RCC otrzymujących belzutyfan, u 32% była to niedokrwistość stopnia 3., a u 0,5% stopnia 4. Mediana czasu do wystąpienia niedokrwistości wynosiła 29 dni (zakres: od 1 dnia do 27 miesięcy). Spośród pacjentów z niedokrwistością, 22% otrzymało tylko transfuzję, 20% pacjentów otrzymało tylko ESAs, a 14% otrzymało zarówno transfuzję, jak i ESAs. Mediana liczby dawek ESA podanych pacjentom wynosiła 6,5 (zakres: 1-87). Pacjenci otrzymali ESA na podstawie stężeń hemoglobiny i decyzji lekarza (patrz punkt 5.1).

Niedokrwistość wystąpiła u 90,2% pacjentów z nowotworami związanymi z chorobą VHL otrzymujących belzutyfan, u 11,5% pacjentów wystąpiła niedokrwistość stopnia 3. Mediana czasu do wystąpienia wszystkich stopni niedokrwistości wynosiła 30 dni (zakres: od 1 dnia do 8 miesięcy). Spośród pacjentów z niedokrwistością 1,8% otrzymało tylko transfuzję, 16,4% otrzymało tylko ESAs, a 9,1% pacjentów otrzymało zarówno transfuzję, jak i ESAs. Mediana liczby dawek ESA podanych pacjentom wynosiła 5 (zakres: 1- 35). Pacjenci otrzymali ESA na podstawie stężeń hemoglobiny i decyzji lekarza (patrz punkt 5.1).

Częstość występowania niedokrwistości stopnia 3. zwiększała się przy wyższej ekspozycji na belzutyfan u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny < 12 g/dl (patrz punkt 4.4).

Niedotlenienie (patrz punkt 4.4)

Niedotlenienie wystąpiło u 15% pacjentów z zaawansowanym RCC otrzymujących belzutyfan, u 10% pacjentów było to niedotlenienie stopnia 3., a u 0,3% pacjentów niedotlenienie stopnia 4. Spośród pacjentów z niedotlenieniem, 70% było leczonych tlenoterapią. Mediana czasu do wystąpienia niedotlenienia wynosiła 31 dni (zakres: od 1 dnia do 21 miesięcy).

Niedotlenienie (stopnia 3.) zgłoszono u 1,6% pacjentów z nowotworami związanymi z chorobą VHL otrzymujących belzutyfan. Czas do wystąpienia niedotlenienia wynosił 56 dni.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste leczenie przedawkowania belzutyfanu. W przypadku podejrzenia przedawkowania, w razie konieczności, przerwać podawanie belzutyfanu i zastosować leczenie wspomagające. Największą dawką belzutyfanu ocenianą w badaniach klinicznych była całkowita dawka dobową wynosząca 240 mg (120 mg dwa razy na dobę lub 240 mg raz na dobę). Niedotlenienie stopnia 3. wystąpiło przy dawce 120 mg dwa razy na dobę, a trombocytopenia stopnia 4. przy dawce 240 mg raz na dobę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwnowotworowy, inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XX74

Mechanizm działania

Belzutyfan jest inhibitorem czynnika transkrypcyjnego indukowanego niedotlenieniem 2 alfa (ang. HIF-2 α , hypoxia-inducible factor 2 alpha). Przy prawidłowych stężeniach tlenu HIF-2 α jest celem degradacji przez białko VHL. Zaburzenie funkcji białka VHL prowadzi do akumulacji HIF-2 α . W konsekwencji HIF-2 α przemieszcza się do jądra i reguluje geny odpowiedzialne za ekspresję, związane z proliferacją komórek, angiogenezą i wzrostem guza. Belzutyfan wiąże się z HIF-2 α i w warunkach niedotlenienia lub zaburzenia funkcji białka VHL blokuje interakcje HIF-2 α -HIF-1 β , co prowadzi do ograniczonej transkrypcji i ekspresji genów docelowych HIF-2 α .

Działanie farmakodynamiczne

Stężenia erytropoetyny (ang. EPO, erythropoietin) krążącej w osoczu były monitorowane u pacjentów jako farmakodynamiczny marker inhibicji HIF-2 α . Zaobserwowano, że redukcje stężenia EPO były zależne od dawki/ekspozycji i wykazywały efekt plateau po redukcji przy ekspozycjach osiąganych przy dawkach powyżej 120 mg raz na dobę. Maksymalna supresja EPO wystąpiła po dwóch tygodniach regularnego podawania dawki belzutyfanu (średni procentowy spadek względem wartości wyjściowej wyniósł około 60%). Średnie stężenia EPO stopniowo powracały do wartości wyjściowych po 12 tygodniach leczenia.

W zalecanej dawce (120 mg raz na dobę) belzutyfanu nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na odstęp QTc.

Skuteczność kliniczna

Badanie kliniczne z udziałem dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC)

Skuteczność leczenia belzutyfanem oceniono w badaniu LITESPARK-005, prowadzonym metodą otwartej próby, randomizowanym badaniu klinicznym Fazy III z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, mającym na celu porównanie belzutyfanu z ewerolimusem u 746 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym, który ulegał progresji pomimo zastosowania leczenia skojarzonego lub sekwencyjnego inhibitorami punktu kontrolnego PD-1/L1 oraz terapii ukierunkowanych na receptor VEGF. Pacjenci mogli otrzymać maksymalnie trzy wcześniejsze schematy leczenia, a ich choroba musiała być mierzalna zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), wersja 1.1. Z badania wykluczono pacjentów z niedotlenieniem, aktywnymi przerzutami do OUN i klinicznie istotną chorobą serca. Pacjentów losowo przydzielono w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej 120 mg belzutyfanu lub 10 mg ewerolimusu podawanych doustnie raz na dobę. Randomizacja była stratyfikowana według kategorii ryzyka Międzynarodowego Konsorcjum Baz Danych Przerzutowego Raka Nerkowokomórkowego (ang. IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium) (rokowanie korzystne albo pośrednie albo niekorzystne) oraz liczby zastosowanych wcześniej schematów leczenia ukierunkowanego na receptor VEGF (1 w porównaniu z 2-3).

Pacjenci byli poddawani ocenie radiologicznej w 9. Tygodniu licząc od daty randomizacji, następnie co 8 tygodni do 49. Tygodnia i co 12 tygodni od tego momentu.

Spśród 746 pacjentów biorących udział w badaniu LITESPARK-005, 369 pacjentów otrzymało dwie lub więcej linie leczenia zawierające inhibitor PD-(L)1 i co najmniej dwie terapie ukierunkowane na VEGF. Do wyjściowych cech charakterystycznych tych pacjentów należały: mediana wieku 63 lata (zakres: od 33 do 82 lat), 40% osób w wieku 65 lat lub starszych; 11% w wieku 75 lat lub starszych; 79% mężczyzn; 78% osób rasy białej, 12% pochodzenia azjatyckiego; 1% czarnoskórych lub Afroamerykanów; 42% z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 i 56% z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 1. Wcześniejsze linie leczenia: 17% pacjentów miało 2, 81% miało 3 i 2% miało 4 wcześniejsze linie leczenia. Rozkład pacjentów według kategorii ryzyka IMDC był następujący: 22% z korzystnym rokowaniem, 66% z pośrednim rokowaniem i 12% z niekorzystnym rokowaniem.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi oceny skuteczności były czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. PFS, progression free survival,) mierzony przez BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 i przeżycie całkowite (ang. OS, overall survival). Drugorzędownymi punktami końcowymi oceny skuteczności były odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. ORR, objective response rate) i czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (ang. DOR, duration of response) mierzone przez BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1.

W całej populacji, badanie wykazało statystycznie istotne poprawy w zakresie PFS (HR: 0,75 [95% CI 0,63; 0,90], wartość p 0,00077) i ORR (21,9% w porównaniu z 3,5%; wartość p < 0,00001) u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej belzutyfan w porównaniu z grupą otrzymującą ewerolimus na podstawie wstępnie określonej analizy pośredniej (mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 13,5 miesiąca [zakres: od 0,2 do 31,8 miesiąca]).

W Tabeli 3 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali dwie lub więcej linie leczenia zawierające inhibitor PD-(L)1 i co najmniej dwie terapie ukierunkowane na VEGF w badaniu LITESPARK-005. Krzywe KM dla PFS i OS przedstawiono na Rycinach 1 i 2.

Tabela 3: Wyniki oceny skuteczności (ocena BICR) w badaniu LITESPARK-005 u pacjentów, którzy otrzymali dwie lub więcej linie leczenia zawierające inhibitor PD-(L)1 i co najmniej dwie terapie ukierunkowane na VEGF

Punkt końcowy	Belzutyfan n=187	Ewerolimus n=182
PFS*		
Liczba zdarzeń, n (%)	127 (67,9%)	130 (71,4%)
Mediana [†] PFS w miesiącach (95% CI)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
Współczynnik ryzyka (ang. HR, hazard ratio) [‡] (95% CI)	0,73 (0,57; 0,94)	
OS[§]		
Liczba zdarzeń, n (%)	128 (68,1%)	125 (68,7%)
Mediana [†] OS w miesiącach (95% CI)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
Współczynnik ryzyka [‡] (95% CI)	0,94 (0,74; 1,21)	
ORR* % (95% CI)	24,1% (18,1; 30,8)	3,3% (1,2; 7,0)
Odpowiedź całkowita, n (%)	5 (2,7%)	0 (0%)
Odpowiedź częściowa, n (%)	40 (21,4%)	6 (3,3%)
Czas trwania odpowiedzi*		
Mediana w miesiącach (zakres)	NU (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

* Na podstawie pierwszej wstępnie określonej analizy pośredniej (mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 13,5 miesiąca)

[†] Na podstawie metody limitu iloczynowego (Kapłana-Meiera) dla danych ocenianych

[‡] Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa

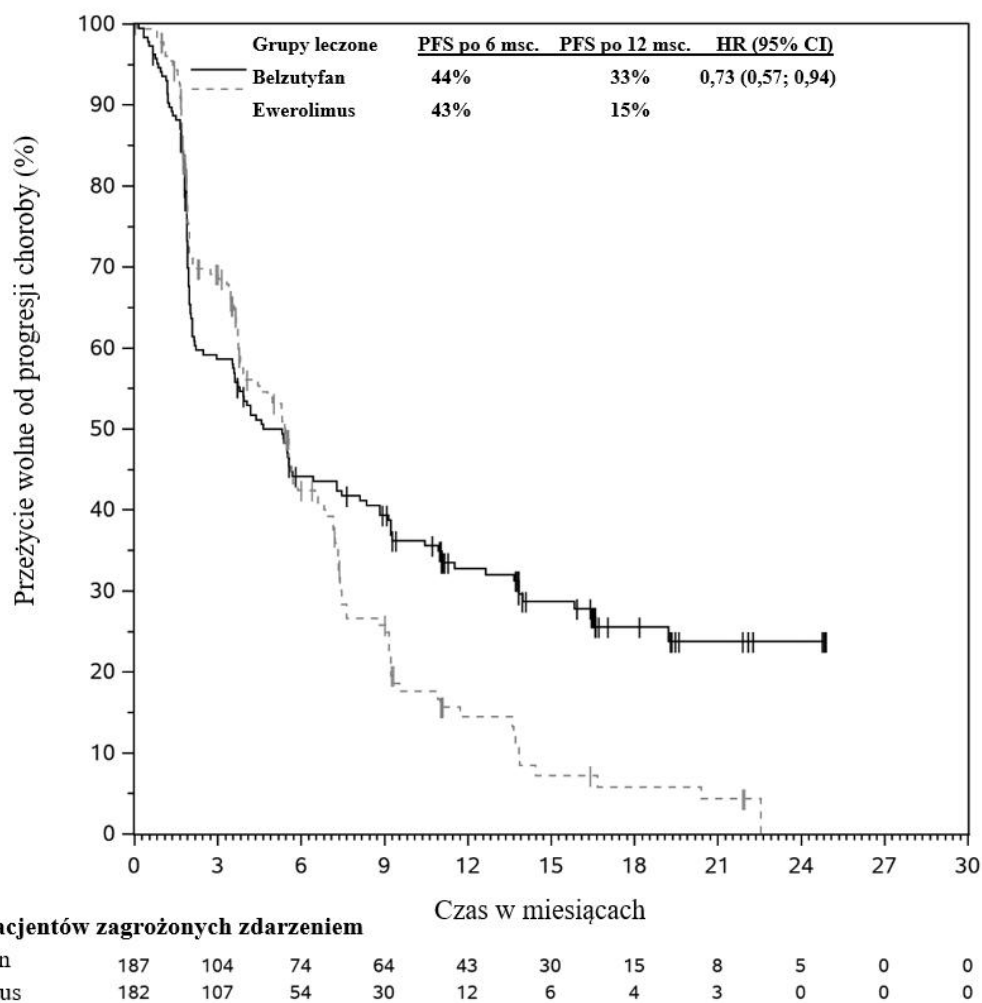
[§] Na podstawie analizy końcowej (mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 19,6 miesiąca)

+ Oznacza utrzymującą się odpowiedź

NU = nie uzyskano

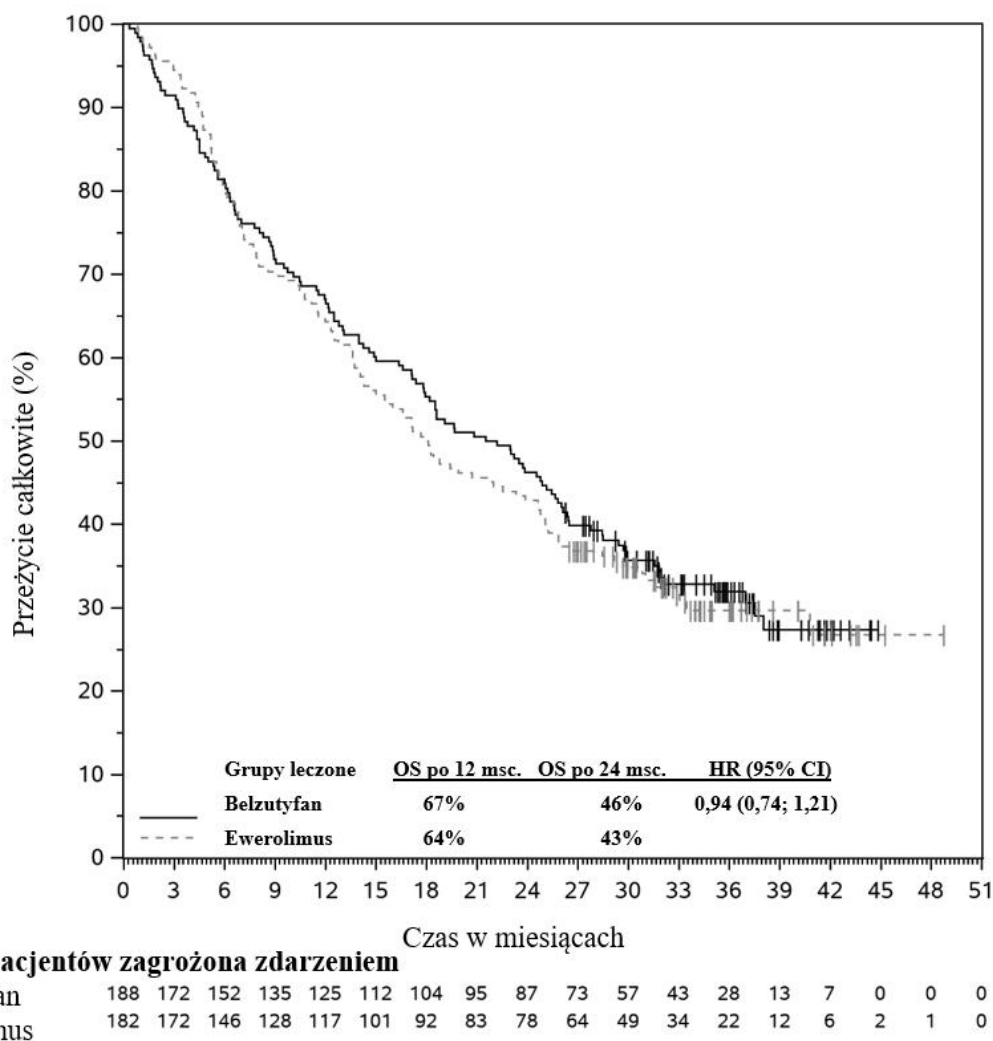
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi (ang. TTR, time to response,) wynosiła 3,7 miesiąca (zakres: 1,7-16,6) w grupie przyjmującej belzutyfan i 3,0 miesiąca (zakres: 1,8-5,4) w grupie przyjmującej ewerolimus (mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 13,5 miesiąca) w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali dwie lub więcej linie leczenia zawierające inhibitor PD-L(1) i co najmniej dwie terapie ukierunkowane na VEGF w badaniu LITESPARK-005.

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu LITESPARK-005 dla pacjentów, którzy otrzymali dwie lub więcej linie leczenia zawierające inhibitor PD-(L)1 i co najmniej dwie terapie ukierunkowane na VEGF*



* Mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 13,5 miesiąca

Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w badaniu LITESPARK-005 dla pacjentów, którzy otrzymali dwie lub więcej linie leczenia zawierające inhibitor PD-(L)1 i co najmniej dwie terapie ukierunkowane na VEGF*



* Mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 19,6 miesiąca

Badanie kliniczne z udziałem dorosłych pacjentów z guzami związanymi z chorobą von Hippel-Lindau (VHL)

Skuteczność leczenia belzutifyanem oceniono w badaniu LITESPARK-004, badaniu klinicznym Fazy II prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem 61 pacjentów z chorobą VHL, u których występował co najmniej jeden mierzalny guz lity (zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1) zlokalizowany w nerce i którzy nie wymagali natychmiastowego zabiegu chirurgicznego. Pacjenci mogli również mieć inne nowotwory związane z chorobą VHL, takie jak naczyniaki krwionośne zarodkowe OUN oraz pNET. Pacjenci otrzymywali belzutifyan w dawce 120 mg raz na dobę. Pacjenci byli poddawani ocenie radiologicznej po około 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie co 12 tygodni. Leczenie prowadzono do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Wymagane było, aby pacjenci mieli wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 lub 1. Z badania wykluczono pacjentów, u których występowały jakiegokolwiek dowody choroby z przerzutami, zarówno raka nerkowokomórkowego, jak i innych nowotworów związanych z chorobą VHL, którzy wymagali natychmiastowej interwencji chirurgicznej w celu leczenia nowotworu; pacjentów, którzy przeszli jakiegokolwiek poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania; pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy przed podaniem badanego produktu leczniczego oraz pacjentów, których poddano wcześniej leczeniu układowemu z powodu RCC związanego z chorobą VHL.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 61 pacjentów włączonych do badania LITESPARK-004 należały: mediana wieku 41 lat, 3,3% osób w wieku 65 lat lub starszych, 52,5% mężczyzn; 90,2% osób rasy białej; 82,0% z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 i 16,4% z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 1. Siedemdziesiąt siedem procent pacjentów przeszło wcześniej zabiegi chirurgiczne związane z leczeniem raka nerkowokomórkowego. Inne nowotwory związane z chorobą VHL u pacjentów obejmowały zmiany w trzustce (100,0%), z których 36,1% stanowiły nowotwory neuroendokryne trzustki, naczyniaki krwionośne zarodkowe OUN (82,0%) oraz naczyniaki siatkówki (19,7%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w leczeniu RCC związanym z chorobą VHL był ORR mierzony w badaniu radiologicznym zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 przez centralną niezależną komisję weryfikacyjną (ang. IRC, independent review committee). Dodatkowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały DOR i TTR. ORR i DOR w przypadku innych nowotworów związanych z chorobą VHL były oceniane jako drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności.

W Tabeli 4 podsumowano wyniki oceny skuteczności w leczeniu nowotworów RCC związanych z chorobą VHL w badaniu LITESPARK-004 na podstawie analizy etapowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 49,7 miesiąca.

Tabela 4: Wyniki oceny skuteczności w leczeniu nowotworów RCC związanych z chorobą VHL w badaniu LITESPARK-004

Punkt końcowy	Belzutyfan n=61
ORR* % (95% CI)	67,2% (54,0; 78,7)
Odpowiedź całkowita	11,5%
Odpowiedź częściowa	55,7%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie[†]	
Mediana w miesiącach (zakres)	NU (8,6+; 44,4+)
Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy	100,0%
Czas do uzyskania odpowiedzi	
Mediana w miesiącach (zakres)	11,1 (2,7; 41,2)

Dane dotyczące skuteczności przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 49,7 miesiąca (data odcięcia danych 3 kwietnia 2023 r.)

* Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

[†] Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

+ Oznacza utrzymującą się odpowiedź

NU = nie uzyskano

Punkty końcowe oceny skuteczności leczenia innych nowotworów związanych z chorobą VHL obejmowały ORR i DOR oceniane przez IRC zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Wyniki te przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Wyniki oceny skuteczności belzutyfanu w leczeniu innych nowotworów związanych z chorobą VHL

	Belzutyfan n=61	
Punkt końcowy	Pacjenci z możliwymi do oceny naczyniakami krwionośnymi zarodkowymi OUN n=50	Pacjenci z możliwymi do oceny nowotworami neuroendokrynnymi trzustki n=22
ORR* % (95% CI)	48% (33,7; 62,6)	90,9% (70,8; 98,9)
Odpowiedź całkowita	8,0%	50,0%
Odpowiedź częściowa	40,0%	40,9%
Czas trwania odpowiedzi[†]		
Mediana w miesiącach (zakres)	NU (0,0+; 47,5+)	NU (11,0+; 48,3+)
Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy	95,5%	100,0%

Dane dotyczące skuteczności przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 49,7 miesiąca (data odcięcia danych 3 kwietnia 2023 r.)

* Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedzi częściowa

[†] Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

+ Oznacza utrzymującą się odpowiedź

NU = nie uzyskano

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań belzutyfanu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów nerki i choroby VHL (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Procedura dopuszczenia warunkowego

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka belzutyfanu jest podobna u zdrowych osób i pacjentów z guzami litymi, w tym zaawansowanym RCC. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, symulowana średnia geometryczna (CV%) w stanie stacjonarnym C_{max} wynosi 1,5 mcg/ml (46%), a AUC_{0-24h} wynosi 20,8 mcg•h/ml (64%) u pacjentów leczonych belzutyfanem w dawce 120 mg. Stan stacjonarny osiągnąony jest po upływie około 3 dni.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 120 mg belzutyfanu maksymalne stężenia belzutyfanu w osoczu (mediana T_{max}) stwierdzono po 1 do 2 godzin od podania dawki.

Wpływ pokarmu

Wysokołuszczowy, wysokokaloryczny posiłek opóźnił osiągnięcie maksymalnego stężenia belzutyfanu w osoczu o około 2 godziny, ale nie miał wpływu na ekspozycję (AUC). Po spożyciu wysokołuszczowego, wysokokalorycznego posiłku nastąpiło umiarkowane zmniejszenie $C_{\max}$ o 24%, jednak nie było to istotne klinicznie. Zatem, belzutyfan można przyjmować niezależnie od posiłku.

Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej średnia (CV%) objętość dystrybucji wynosi 120 l (28,5%). Wiązanie belzutyfanu z białkami osocza wynosi 45%. Współczynnik stężenia belzutyfanu we krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,88.

Metabolizm

Belzutyfan jest metabolizowany głównie przez UGT2B17 i CYP2C19, a w mniejszym stopniu przez CYP3A4. Zarówno UGT2B17, jak i CYP2C19 wykazują polimorfizmy genetyczne (patrz Szczególne grupy pacjentów – *Pacjenci słabo metabolizujący produkt leczniczy przez UGT2B17 i CYP2C19*).

Ocena in vitro interakcji pomiędzy lekami

Belzutyfan jest substratem UGT2B17, CYP2C19 i CYP3A4. Transport aktywny nie jest istotnym czynnikiem determinującym dyspozycję belzutyfanu. Belzutyfan nie jest inhibitorem enzymów CYP, enzymów UGT ani transporterów z wyjątkiem MATE-2K i potencjalnie MATE1. Belzutyfan nie indukuje CYP1A2, jednak belzutyfan indukuje CYP2B6, CYP2C8 i CYP3A4 w sposób zależny od stężenia (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej średni (CV%) klirens wynosi 5,89 l/h (60,6%), a średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 14 godzin.

Po podaniu doustnym znakowanego izotopem belzutyfanu zdrowym osobom, około 49,6% dawki zostało wydalone z moczem, a 51,7% z kałem (głównie w postaci nieaktywnych metabolitów). Około 6% dawki zostało odzyskane w postaci leku macierzystego z moczu.

Liniowość

$C_{\max}$ w osoczu i AUC zwiększały się proporcjonalnie w zakresie dawek od 40 mg do 120 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej belzutyfanu u zdrowych osób i pacjentów z rakiem nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w średniej ekspozycji na belzutyfan między osobami z prawidłową czynnością nerek a osobami z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (ocenianymi na podstawie szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. eGFR, estimated glomerular filtration rate)). W dedykowanym badaniu farmakokinetycznym ekspozycja na belzutyfan (AUC_{0-INF}) odpowiednio zmniejszyła się o 6% i wzrosła o 14% u pacjentów z krańcowym stadium choroby nerek przed i po hemodializie (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej belzutyfanu u zdrowych osób i pacjentów z nowotworem, nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w średniej ekspozycji na belzutyfan między osobami z prawidłową czynnością wątroby (bilirubina całkowita i $AspAT \leq GGN$) a osobami z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (bilirubina całkowita $\leq GGN$ i $AspAT > GGN$ lub bilirubina całkowita > 1 do $1,5 \times GGN$ i dowolna wartość $AspAT$). W dedykowanym badaniu farmakokinetycznym ekspozycja na belzutyfan (AUC_{0-INF}) wzrosła o 52% u pacjentów

z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh). Nie badano pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci słabo metabolizujący produkt leczniczy przez UGT2B17 i CYP2C19

U pacjentów słabo metabolizujących zarówno przez UGT2B17 jak i CYP2C19 ekspozycja na belzutyfan jest większa, co może zwiększać częstość występowania i stopień ciężkości działań niepożądanych belzutyfanu i wymaga ścisłego monitorowania (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Belzutyfan jest metabolizowany głównie przez UGT2B17 i CYP2C19. Aktywność tych enzymów różni się u różnych osób z różnymi wariantami genów, co może mieć wpływ na stężenia belzutyfanu. Osoby słabo metabolizujące to osoby, u których stwierdza się brak aktywności enzymu. U pacjentów, słabo metabolizujących zarówno przez UGT2B17 jak i CYP2C19, główną drogą eliminacji może być CYP3A4. Około 15% osób rasy białej, 11% osób pochodzenia latynoskiego, 6% Afroamerykanów, 38% osób pochodzących z Azji Południowej i 70% osób pochodzących z Azji Wschodniej to osoby słabo metabolizujące przez UGT2B17. Około 2% osób rasy białej, 1% osób pochodzenia latynoskiego, 5% Afroamerykanów, 8% osób pochodzących z Azji Południowej i 13% osób pochodzących z Azji Wschodniej to osoby słabo metabolizujące przez CYP2C19. Około 0,3% osób rasy białej, 0,1% osób pochodzenia latynoskiego, 0,3% Afroamerykanów, 3% osób pochodzących z Azji Południowej i 9% osób pochodzących z Azji Wschodniej to osoby słabo metabolizujące przez UGT2B17 i CYP2C19. Przewidywane częstości występowania w populacji japońskiej osób słabo metabolizujących przez UGT2B17, CYP2C19 oraz osób słabo metabolizujących zarówno przez UGT2B17, jak i CYP2C19 wynoszą odpowiednio około 77%, 19% i 15%. Przewidywane częstości występowania w populacji Stanów Zjednoczonych osób słabo metabolizujących przez UGT2B17, CYP2C19 oraz zarówno przez UGT2B17, jak i CYP2C19 wynoszą odpowiednio około 16%, 3% i 0,5% na podstawie zgłaszanego odsetka populacji Stanów Zjednoczonych reprezentowanego przez główne rasy/grupy etniczne.

Wpływ słabego metabolizowania przez CYP2C19 i UGT2B17 na ekspozycję belzutyfanu oceniano w analizie farmakokinetyki populacyjnej. Na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej przewiduje się, że u pacjentów słabo metabolizujących przez CYP2C19, UGT2B17 lub zarówno przez CYP2C19, jak i UGT2B17 ekspozycje będą odpowiednio 1,3-, 2,7- lub 3,3-krotnie większe (stan stacjonarny AUC_{0-24h}) w porównaniu z typowym pacjentem referencyjnym (silnie metabolizującym przez UGT2B17, silnie/średnio silnie metabolizującym przez CYP2C19) po podaniu zalecanej dawki. Na podstawie analizy zależności pomiędzy ekspozycją a odpowiedzią nie zaleca się dostosowywania dawki pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa oraz profilu ryzyka do korzyści.

Wpływ wieku, płci, przynależności do grupy etnicznej, rasy i masy ciała

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej wiek (zakres: od 19 do 90 lat), płeć, przynależność do grupy etnicznej, rasa i masa ciała (zakres: od 42,1 do 166 kg) nie mają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę belzutyfanu. Potencjalne różnice w ekspozycji pomiędzy rasami są możliwe ze względu na różne częstości występowania enzymów metabolizujących (patrz Szczególne grupy pacjentów – *Pacjenci słabo metabolizujący produkt leczniczy przez UGT2B17 i CYP2C19*).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po podaniu doustnym w dawkach wielokrotnych u szczurów i psów trwające maksymalnie 3 miesiące wykazały wystąpienie niedokrwistości przy wszystkich dawkach, w tym przy poziomach narażenia niższych niż poziomy narażenia u ludzi. Chociaż niedokrwistość była odwracalna, jest to istotne w odniesieniu do ludzi.

Działanie rakotwórcze

Przeprowadzono 26-tygodniowe badanie rakotwórczości u myszy transgenicznych rasH2 z zastosowaniem belzutyfanu w dawkach do 600 mg/kg/dzień, co odpowiada ekspozycji maksymalnie

28-krotnie większej niż ekspozycja u ludzi przy zatwierdzonej dawce. Nie zaobserwowano żadnych zmian nowotworowych związanych z belzutyfanem przy żadnym poziomie dawki i w badaniu nie zidentyfikowano ryzyka rakotwórczości.

Działanie mutagenne

Belzutyfan nie wykazywał działania genotoksycznego w bakteryjnych testach mutagenności *in vitro* i testach mikrojądrowych oraz teście mikrojądrowym *in vivo* u szczurów przy narażeniu 1,7-krotnie większym od ekspozycji u ludzi.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Nie przeprowadzono badań wpływu belzutyfanu na płodność. W trwającym 3 miesiące badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów obserwowano nieodwracalny zanik/degenerację jąder i oligospermie przy ekspozycjach niższych niż ekspozycja u ludzi po podaniu zalecanej dawki 120 mg na dobę. U psów nie zaobserwowano działania toksycznego na jądra przy maksymalnej ekspozycji zbliżonej do ekspozycji u ludzi. Ani u psów, ani u szczurów nie stwierdzono żadnych zmian w żeńskich narządach rozrodczych w trakcie 3-miesięcznych badań toksyczności, ale HIF-2 α odgrywa funkcjonalną rolę w macicy podczas implantacji zarodka i zajścia w ciążę u myszy. Hamowanie HIF-2 α poprzez narażenie na belzutyfan może potencjalnie zakłócać implantację zarodka, co prowadzi do zaburzenia płodności u samic.

W badaniu rozwoju zarodków i płodów u szczurów podawanie belzutyfanu w trakcie organogenezy powodowało śmiertelność nawet 100% zarodków i płodów, zmniejszenie masy ciała płodu oraz nieprawidłowości w układzie szkieletowym płodu przy ekspozycjach zbliżonych lub niższych niż ekspozycja u ludzi po podaniu zalecanej dawki 120 mg na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Octano-bursztynian hypromelozy
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Mannitol (E421)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki

Poli(alkohol winylowy) (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)
Lak aluminiowy z indygotyną (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminium/aluminium.

Opakowanie zawierające 30 tabletek powlekanych.

Opakowanie zbiorcze zawierające 90 (3 opakowania po 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem na rynek produktu leczniczego WELIREG w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny (ang. MAH, Marketing Authorisation Holder) posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi uzgodnić treść i formę przewodnika dla fachowego personelu

medycznego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji i wszelkie pozostałe aspekty dotyczące narzędzia zawierającego porady dotyczące bezpieczeństwa, z właściwymi władzami krajowymi. Karta dla pacjenta jest dołączona do opakowania.

Narzędzia zawierające porady dotyczące bezpieczeństwa mają na celu poinformowanie o odpowiednich metodach antykoncepcji zapobiegających ciąży u pacjentek leczonych belzutyfanem.

W każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy WELIREG znajduje się w obrocie, podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić wszystkim osobom należącym do fachowego personelu medycznego oraz pacjentkom w wieku rozrodczym, które to osoby prawdopodobnie będą przepisywać lub stosować produkt leczniczy WELIREG dostęp do następującego pakietu materiałów edukacyjnych/dostarczyć następujący pakiet materiałów edukacyjnych, odpowiednio:

- Przewodnik dla fachowego personelu medycznego
- Karta dla pacjenta

Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego
- Przewodnik dla fachowego personelu medycznego

Przewodnik dla fachowego personelu medycznego:

- Belzutyfan może powodować uszkodzenia zarodka i płodu, w tym utratę płodu, jeśli jest podawany kobiecie w ciąży.
- Belzutyfan jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży leczonych z powodu nowotworów związanych z chorobą von Hippel-Lindau (VHL).
- Belzutyfanu nie należy stosować w okresie ciąży u kobiet leczonych z powodu raka nerkowokomórkowego, chyba że stan kliniczny wymaga leczenia belzutyfanem.
- Szczegóły dotyczące sposobu zmniejszenia potencjalnego ryzyka narażenia w okresie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym, na podstawie następujących informacji:
 - Przed rozpoczęciem leczenia belzutyfanem należy wykonać test ciążowy.
 - Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia belzutyfanem oraz co najmniej przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.
 - Należy wyjaśnić pacjentce, że belzutyfan może zmniejszać skuteczność hormonalnych leków antykoncepcyjnych. Dlatego należy stosować niehormonalną metodę antykoncepcji lub poprosić partnera o stosowanie prezerwatywy.
 - Pacjentki w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o potencjalnym ryzyku uszkodzenia zarodka i płodu oraz o odpowiednich metodach antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia belzutyfanem.
- Należy zakończyć leczenie belzutyfanem, jeśli ciąża jest planowana lub jeśli ciąża zostanie wykryta.
- Karta dla pacjenta jest dołączona do opakowania. Fachowy personel medyczny powinien poinformować każdą pacjentkę w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia o przeznaczeniu karty dla pacjenta.

Karta dla pacjenta:

- Belzutyfan nie powinien być stosowany przez kobiety w ciąży, ponieważ stosowanie belzutyfanu w okresie ciąży może spowodować uszkodzenie płodu, w tym utratę płodu.
- Język opisujący, w jaki sposób zmniejszyć potencjalne ryzyko narażenia w okresie ciąży w oparciu o następujące informacje:
 - Przed rozpoczęciem leczenia belzutyfanem należy wykonać test ciążowy.
 - Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia belzutyfanem oraz co najmniej przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

- Belzutyfan może zmniejszać skuteczność hormonalnych leków antykoncepcyjnych. Dlatego należy stosować niehormonalną metodę antykoncepcji lub poprosić partnera o stosowanie prezerwatywy.
- Jeśli w trakcie leczenia belzutyfanem pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego belzutyfan.
- Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinstruowane, aby porozmawiały z fachowym personelem medycznym o antykoncepcji podczas przyjmowania belzutyfanu.
- Pacjentki należy poinstruować, aby zapoznały się z ulotką dla pacjenta (ang. PIL) w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania belzutyfanu.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania belzutyfanu w monoterapii w leczeniu choroby von Hippel-Lindau u dorosłych pacjentów, którzy wymagają leczenia z powodu związanego z tą chorobą, miejscowego raka nerkowokomórkowego (RCC), naczynek krwionośnych zarodkowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u których zabiegi miejscowe są nieodpowiednie, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić ostateczne wyniki trwającego badania MK-6482-004 - prowadzonego metodą otwartej próby, jednoramiennego badania fazy II mającego na celu dalsze zbadanie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania belzutyfanu w leczeniu raka nerkowokomórkowego związanego z chorobą von Hippel-Lindau.	1 kwartał 2027
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania belzutyfanu w monoterapii w leczeniu choroby von Hippel-Lindau u dorosłych pacjentów, którzy wymagają leczenia z powodu związanego z tą chorobą, miejscowego RCC, naczynek krwionośnych zarodkowych OUN lub pNET, u których zabiegi miejscowe są nieodpowiednie, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania od co najmniej 64 pacjentów z co najmniej 24-miesięcznym okresem trwania obserwacji w kohorcie B1 w ramach trwającego badania MK-6482-015 - badania fazy II bez grupy kontrolnej mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania belzutyfanu u pacjentów z nowotworami związanymi z chorobą von Hippel-Lindau, u których występuje co najmniej jeden mierzalny RCC, pNET lub guz chromochłonny/pryzmocytoz (ang. PPGL, pheochromocytoma/paraganglioma).	1 kwartał 2027

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

WELIREG 40 mg tabletki powlekane
belzutyfan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg belzutyfanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1893/001 30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

WELIREG 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO –
ZAWIERAJĄCE „BLUE BOX”****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

WELIREG 40 mg tabletki powlekane
belzutyfan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg belzutyfanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

Opakowanie zbiorcze: 90 (3 opakowania po 30) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1893/002 Opakowanie zbiorcze: 90 (3 opakowania po 30) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

WELIREG 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**WEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO – BEZ „BLUE BOX”****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

WELIREG 40 mg tabletki powlekane
belzutyfan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg belzutyfanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane
30 tabletek powlekanych
Element opakowania zbiorczego; nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1893/002 Opakowanie zbiorcze: 90 (3 opakowania po 30) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

WELIREG 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

WELIREG 40 mg tabletki
belzutifanum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

KARTA DLA PACJENTA

Welireg ▼ (belzutyfan)

- Nie należy przyjmować leku WELIREG w przypadku choroby von Hippel-Lindau, jeśli pacjentka jest w ciąży.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży i wymaga leczenia raka nerkowokomórkowego (RCC), powinna porozmawiać z lekarzem o stosowaniu leku WELIREG.
- Lek WELIREG może zaszkodzić dziecku i spowodować poronienie. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.
- Lekarz wykona test ciążowy, zanim pacjentka rozpocznie przyjmowanie leku WELIREG.
- Nie należy zachodzić w ciążę podczas przyjmowania leku WELIREG.

Zapobieganie ciąży (antykoncepcja)

- Dotyczy kobiet, które mogą zajść w ciążę:
 - Metody zapobiegania ciąży zawierające hormony, takie jak pigułki antykoncepcyjne, zastrzyki lub plastry przezskórne, mogą nie działać równie skutecznie w trakcie przyjmowania leku WELIREG.
 - Podczas przyjmowania leku WELIREG i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku należy:
 - Stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży (antykoncepcję) inną niż hormonalna lub
 - Partner powinien stosować prezerwatywę.
- Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą o metodach zapobiegania ciąży, które będą odpowiednie dla pacjentki w trakcie przyjmowania leku WELIREG.
- Należy natychmiast powiadomić swojego lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że mogła zajść w ciążę podczas leczenia.

Aby uzyskać więcej informacji, zapoznaj się z ulotką dołączoną do opakowania leku WELIREG, zawierającą informacje dla pacjenta.

Ważne Dane Kontaktowe

Imię i nazwisko lekarza _____

Numer telefonu w godzinach pracy _____

Numer telefonu dostępny poza godzinami pracy _____

Imię i nazwisko pacjenta _____

[logo MSD]

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

WELIREG 40 mg tabletki powlekane belzutyfan (belzutifanum)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Opakowanie zawiera również kartę dla pacjenta przeznaczoną dla kobiet, które mogą zajść w ciążę. Należy się z nią zapoznać, ponieważ zawiera ona ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których należy wiedzieć przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem WELIREG.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek WELIREG i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku WELIREG
3. Jak przyjmować lek WELIREG
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek WELIREG
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek WELIREG i w jakim celu się go stosuje

Lek WELIREG jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną belzutyfan.

Lek WELIREG jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu:

- raka nerkowokomórkowego (ang. RCC) z komponentem jasnokomórkowym, rodzaj raka nerki. Lek jest stosowany, gdy rak jest zaawansowany (rozprzestrzenił się) po leczeniu, którego celem jest układ odpornościowy (inhibitor PD-1 lub PD-L1) i naczynia krwionośne raka (terapia ukierunkowana na VEGF).
- choroby von Hippel-Lindau (ang. VHL) (choroba genetyczna powodująca powstawanie nowotworów i torbieli w niektórych częściach ciała), którzy wymagają leczenia raka nerkowokomórkowego (RCC), nowotworów mózgu i rdzenia kręgowego nazywanych naczyniakami krwionośnymi zarodkowymi ośrodkowego układu nerwowego, lub rodzaju raka trzustki nazywanego nowotworem neuroendokrynnym trzustki, u których zabieg chirurgiczny lub inne zabiegi miejscowe są nieodpowiednie.

Substancja czynna w leku WELIREG, belzutyfan, blokuje białko o nazwie czynnik indukowany niedotlenieniem 2 alfa (HIF-2 α). Białko to pomaga kontrolować wzrost komórek i naczyń krwionośnych, co może mieć wpływ na rozwój i rozprzestrzenianie się nowotworów w organizmie.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku WELIREG

Kiedy nie przyjmować leku WELIREG

- jeśli pacjent ma uczulenie na belzutyfan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- jeśli pacjentka jest w ciąży i wymaga leczenia choroby von Hippel-Lindau (patrz punkt „Ciąża”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku WELIREG należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma problemy z oddychaniem
- jeśli pacjent ma zmniejszoną liczbę czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- jeśli występuje choroba von Hippel-Lindau oraz nowotwory mózgu i rdzenia kręgowego

Zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)

Leczenie lekiem WELIREG może powodować niedokrwistość (zmniejszona liczba czerwonych krwinek). Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- duszność
- zmęczenie
- zawroty głowy
- bladość skóry

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem WELIREG oraz w trakcie leczenia lekarz będzie monitorował pacjenta pod kątem wystąpienia niedokrwistości. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężka niedokrwistość, lekarz może rozpocząć leczenie lekami, o których wiadomo, że stymulują produkcję czerwonych krwinek (środki stymulujące erytropoezę) i (lub) zastosować transfuzję krwi oraz przerwać leczenie lekiem WELIREG do czasu ustąpienia niedokrwistości lub może zakończyć leczenie lekiem WELIREG.

Obniżona zawartość tlenu we krwi (niedotlenienie)

Leczenie lekiem WELIREG może powodować niedotlenienie. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- duszność
- przyspieszone bicie serca
- przyspieszony oddech
- sine zabarwienie skóry wokół ust
- niezdolność wypowiedzania pełnych zdań bez konieczności nabrania powietrza
- nietypowe zmęczenie
- dezorientacja

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem WELIREG oraz w trakcie leczenia lekarz będzie monitorował pacjenta pod kątem wystąpienia niedotlenienia. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie niedotlenienie, lekarz może rozpocząć leczenie tlenoterapią lub przerwać leczenie lekiem WELIREG. Leczenie lekiem WELIREG zostanie wznowione w mniejszej dawce. Jeśli wystąpi nawrót, lekarz przerwie leczenie lekiem WELIREG.

W niektórych przypadkach, jeśli rozwinie się bardzo ciężkie niedotlenienie, lekarz może zakończyć leczenie lekiem WELIREG.

Krwawienie do mózgu i rdzenia kręgowego (krwotok w ośrodkowym układzie nerwowym)

Leczenie choroby von Hippel-Lindau lekiem WELIREG może powodować krwawienie do mózgu i rdzenia kręgowego, jeśli pacjent ma nowotwory mózgu i (lub) rdzenia kręgowego. Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- silny ból głowy
- problemy z widzeniem
- silna senność
- silne osłabienie po jednej stronie ciała
- nieskoordynowane ruchy mięśni
- silny ból szyi lub pleców
- utrata czucia bólu, temperatury i dotyku

Dzieci i młodzież

Lek WELIREG nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Nie wiadomo, czy lek WELIREG jest bezpieczny i skuteczny w przypadku stosowania u tych pacjentów.

Lek WELIREG a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to konieczne, ponieważ lek WELIREG może wpływać na działanie niektórych innych leków. Niektóre inne leki mogą również mieć wpływ na sposób działania leku WELIREG.

Lek WELIREG może wpływać na działanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych. Podczas przyjmowania leku WELIREG i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki należy:

- stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży (antykoncepcji) inną niż hormonalna lub
- partner powinien stosować prezerwatywę.

Ciąża

Nie należy stosować leku WELIREG w przypadku choroby von Hippel-Lindau, jeśli pacjentka jest w ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży i wymaga leczenia z powodu raka nerkowokomórkowego (RCC), powinna porozmawiać z lekarzem o stosowaniu leku WELIREG.

Lek WELIREG może zaszkodzić dziecku i spowodować poronienie. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Lekarz wykona test ciążowy, zanim pacjentka rozpocznie przyjmowanie leku WELIREG.

Nie należy zachodzić w ciążę podczas przyjmowania leku WELIREG.

Dotyczy kobiet, które mogą zająć w ciążę:

- metody zapobiegania ciąży zawierające hormony - takie jak tabletki antykoncepcyjne, zastrzyki lub plastry przezskórne - mogą nie działać równie skutecznie w trakcie przyjmowania leku WELIREG.
- podczas przyjmowania leku WELIREG i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki należy
 - stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży (antykoncepcji) inną niż hormonalna lub
 - partner powinien stosować prezerwatywę.

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą o metodach zapobiegania ciąży, które będą odpowiednie dla pacjentki w trakcie przyjmowania leku WELIREG.

Płodność

Lek WELIREG może powodować problemy z płodnością u mężczyzn i kobiet, co może wpłynąć na zdolność do posiadania dzieci. W razie wątpliwości należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o karmieniu piersią lub planowanym karmieniu piersią.

Nie wiadomo, czy lek WELIREG przenika do mleka ludzkiego. Przyjmowanie tego leku podczas karmienia piersią może mieć szkodliwy wpływ na dziecko. Należy podjąć decyzję wspólnie z lekarzem, czy pacjentka będzie przyjmować lek WELIREG, czy będzie karmić piersią. Nie robić obu tych rzeczy w tym samym czasie. Jeśli pacjentka chce rozpocząć karmienie piersią, powinna odczekać co najmniej 1 tydzień od przyjęcia ostatniej dawki leku WELIREG.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas przyjmowania leku WELIREG mogą wystąpić zawroty głowy lub zmęczenie. W takim wypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki zawroty głowy lub zmęczenie nie ustąpią.

Lek WELIREG zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekana, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek WELIREG

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę należy przyjmować

- Zalecana dawka to 120 mg raz na dobę. Przyjmować trzy tabletki 40 mg raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.
- Lekarz może zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie na krótki czas lub na stałe, jeśli u pacjenta wystąpią niektóre działania niepożądane podczas przyjmowania leku WELIREG (patrz punkt 4).

Jak przyjmować

Tabletki należy połykać w całości – nie przełamywać tabletek. Nie wiadomo, czy lek ten działa, jeśli tabletki nie są w całości.

Lek WELIREG można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku WELIREG

W przypadku przyjęcia zbyt wielu tabletek należy zwrócić się do lekarza lub udać do szpitala po poradę.

Pominięcie przyjęcia leku WELIREG

W przypadku pominięcia dawki leku WELIREG należy przyjąć pominiętą dawkę jak najszybciej tego samego dnia. Należy przyjąć dawkę leku WELIREG zgodnie z planem następnego dnia.

Jeśli po przyjęciu leku WELIREG pacjent zwymiotuje, nie należy przyjmować kolejnej dawki. Należy przyjąć dawkę leku WELIREG zgodnie z planem następnego dnia.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Lek WELIREG może powodować następujące działania niepożądane, które mogą być ciężkie (patrz punkt 2):

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość) (bardzo często, może występować częściej niż u 1 na 10 osób)
- obniżenie zawartości tlenu we krwi (niedotlenienie) (bardzo często, może występować częściej niż u 1 na 10 osób)
- trudności z oddychaniem (duszność) (bardzo często, może występować częściej niż u 1 na 10 osób)

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent odczuwa którykolwiek z następujących objawów:

- zmęczenie
- bladość skóry
- duszność
- trudności w oddychaniu
- ból w klatce piersiowej
- przyspieszone bicie serca
- lub zawroty głowy

Jeśli liczba krwinek czerwonych jest zbyt niska, może być konieczna transfuzja krwi. Jeśli poziom tlenu we krwi jest zbyt niski, może być konieczne podawanie tlenu.

Przed i w trakcie leczenia lekiem WELIREG lekarz wykona badania krwi, aby sprawdzić liczbę krwinek czerwonych i zmierzyć poziom tlenu we krwi.

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- zmęczenie
- zawroty głowy
- nudności
- krwawienie (krwotok) (w tym krwawienie do mózgu i rdzenia kręgowego, jeśli u pacjenta występuje choroba von Hippel-Lindau związana z naczyniakami krwionośnymi zarodkowymi ośrodkowego układu nerwowego)

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- zwiększenie masy ciała

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek WELIREG

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku tekturowym po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że opakowanie jest uszkodzone lub nosi ślady świadczące o próbach jego otwarcia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek WELIREG

- * Substancją czynną leku jest belzutyfan. Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg belzutyfanu.
- * Pozostałe składniki to: kroskarmeloza sodowa (E468) (patrz „Lek WELIREG zawiera sól” w punkcie 2), octano-bursztynian hypromelozy, magnezu stearynian (E470b), mannitol (E421), celuloza mikrokryształiczna (E460) i krzemionka koloidalna bezwodna (E551). Powłoka tabletek zawiera lak aluminiowy z indygotyną (E132), makrogol (E1521), poli(alkohol winylowy) (E1203), talk (E553b), tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek WELIREG i co zawiera opakowanie

Lek WELIREG to niebieska, owalna tabletka powlekana, z wytłoczonym oznaczeniem 177 po jednej stronie i gładka po drugiej stronie. Lek WELIREG jest dostępny w blistrach aluminium/aluminium. Każde opakowanie zawiera 30 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zbiorcze zawiera 90 (trzy opakowania po 30) tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w poszczególnych krajach.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.