

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

WELIREG 40 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg belzutifanu.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).
Modrá, oválna tableta s rozmermi približne 13 x 8 mm, s označením „177“ vyrazeným na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm z renálnych buniek (renal cell carcinoma, RCC)

WELIREG je vo forme monoterapie indikovaný na liečbu pokročilého svetlobunkového karcinómu z renálnych buniek dospelým pacientom, u ktorých došlo k progresii po dvoch alebo viacerých líniách liečby zahŕňajúcich inhibítory PD-(L)1 a minimálne dve liečby cielené na VEGF.

Nádory súvisiace s von Hippel-Lindauovou (VHL) chorobou

WELIREG je vo forme monoterapie indikovaný na liečbu von Hippel-Lindauovej choroby dospelým pacientom, u ktorých sa vyžaduje liečba súvisiaceho, lokalizovaného karcinómu z renálnych buniek (RCC), hemangioblastómov centrálného nervového systému (CNS) alebo pankreatických neuroendokrinných nádorov (pancreatic neuroendocrine tumours, pNET) a u ktorých lokalizované zákroky nie sú vhodné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musia začať a viesť odborní lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka WELIREGU je 120 mg belzutifanu (tri 40 mg tablety) podávaná jedenkrát denne, každý deň v rovnakom čase.

Liečba má pokračovať do výskytu progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka WELIREGU, môže sa užiť čo najskôr v ten istý deň. Nasledujúci deň je potrebné pokračovať v užívaní pravidelnej dennej dávky. Na nahradenie vynechanej dávky sa nemajú užívať tablety navyše.

Ak sa kedykoľvek po užití WELIREGU vyskytne vracanie, ďalšia dávka sa nemá užiť. Nasledujúcu dávku je potrebné užiť ďalší deň.

Úpravy dávky

Úpravy dávky WELIREGU pri nežiaducich reakciách sú zhrnuté v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávky

Nežiaduce reakcie	Závažnosť*	Úprava dávky
Anémia (pozri časť 4.4)	3. stupeň (hemoglobín < 8 g/dl; < 4,9 mmol/l; < 80 g/l; indikovaná transfúzia)	• Oddiaľte dávku až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na ≤ 2. stupeň • Obnovte podávanie rovnakej alebo zníženej dávky (znížte o 40 mg); zvážte ukončenie liečby v závislosti od závažnosti a pretrvávania anémie
	4. stupeň (život ohrozujúce následky alebo indikovaná urgentná intervencia)	• Oddiaľte dávku až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na ≤ 2. stupeň • Obnovte podávanie zníženej dávky (znížte o 40 mg) alebo natrvalo ukončíte liečbu pri opätovnom výskyte 4. stupňa
Hypoxia (pozri časť 4.4)	Asymptomatický 3. stupeň (znížená saturácia kyslíkom v pokoji (napr. pulzný oxymeter < 88 % alebo Pa O ₂ $\leq$ 55 mm Hg))	• Možnosť pokračovať alebo oddiaľť dávku až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na ≤ 2. stupeň • Obnovte podávanie zníženej dávky (znížte o 40 mg) alebo ukončíte liečbu v závislosti od závažnosti a pretrvávania hypoxie
	Symptomatický 3. stupeň (znížená saturácia kyslíkom v pokoji (napr. pulzný oxymeter < 88 % alebo Pa O ₂ $\leq$ 55 mm Hg))	• Oddiaľte dávku až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na ≤ 2. stupeň • Obnovte podávanie zníženej dávky (znížte o 40 mg) alebo ukončíte liečbu v závislosti od závažnosti a pretrvávania hypoxie

Nežiaduce reakcie	Závažnosť*	Úprava dávky
	4. stupeň (život ohrozujúca porucha dýchacích ciest; potrebná urgentná intervencia (napr. tracheotómia alebo intubácia))	Natrvalo ukončíte liečbu
Iné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8)	3. stupeň	- Oddiaľte dávku až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na ≤ 2. stupeň - Zvážte obnovenie podávania zníženej dávky (znížte o 40 mg) v závislosti od závažnosti a pretrvávania nežiaducej reakcie - Natrvalo ukončíte liečbu pri opätovnom výskyte 3. stupňa
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu

*Na základe Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti podľa Národného onkologického ústavu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), verzia 5.0

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších pacientov sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane ochorenia obličiek v terminálnom štádiu sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (celkový bilirubín $\leq$ horná hranica normálu (upper limit of normal, ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) $>$ ULN alebo celkový bilirubín $>$ 1 až 1,5 x ULN a akákoľvek hladina AST) alebo stredne závažnou (celkový bilirubín v rozmedzí $>$ 1,5 x ULN a $\leq$ 3 x ULN a akákoľvek hladina AST alebo Childovo-Pughovo skóre B) poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky. Belzutifan sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené (pozri časť 5.1). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

WELIREG je určený na perorálne použitie.

Tablety sa majú prehltnúť vcelku a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa nemajú deliť, drviť ani žuvať, keďže nie je známe, či to ovplyvňuje absorpciu belzutifanu.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita u pacientok s nádormi súvisiacimi s VHL chorobou (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Anémia

U pacientov dostávajúcich belzutifan v klinických štúdiách sa hlásila anémia (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné pred začatím liečby a pravidelne počas liečby belzutifanom sledovať pre výskyt anémie. U pacientov, u ktorých sa objaví anémia 3. stupňa, sa má dávka belzutifanu oddialiť a pacientov je potrebné liečiť podľa štandardnej lekárskej praxe vrátane podávania liečiva stimulujúceho erytropoézu (erythropoiesis-stimulating agent, ESA), až kým sa anémia neupraví na ≤ 2 . stupeň (pre viac informácií pozri informáciu o lieku s obsahom ESA). Pri rekurentnej anémii 3. stupňa sa má liečba belzutifanom ukončiť. U pacientov, u ktorých sa objaví anémia 4. stupňa, sa má dávka belzutifanu oddialiť a liečba sa má natrvalo ukončiť pri rekurentnej anémii 4. stupňa (pozri časť 4.2).

Hypoxia

U pacientov dostávajúcich belzutifan v klinických štúdiách sa hlásila hypoxia (pozri časť 4.8). U pacientov je potrebné pred začatím liečby a pravidelne počas liečby belzutifanom sledovať saturáciu kyslíkom pomocou pulznej oxymetrie. Pri asymptomatickej hypoxii 3. stupňa je potrebné zvážiť poskytnutie doplnkového kyslíka a pokračovanie alebo oddialenie liečby. Ak sa dávka oddiali, podávanie belzutifanu sa má obnoviť v zníženej dávke. U pacientov so symptomatickou hypoxiou 3. stupňa sa má dávka belzutifanu oddialiť, hypoxiu je potrebné liečiť a podávanie belzutifanu sa má obnoviť v zníženej dávke. Ak dochádza k rekurencii symptomatickej hypoxie, liečba sa má ukončiť. Pri hypoxii 4. stupňa sa má liečba natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Embryonálno-fetálna toxicita: ženy vo fertilnom veku

Belzutifan môže u ľudí spôsobiť embryonálno-fetálne poškodenie vrátane spontánneho potratu (pozri časti 4.6 a 5.3).

Pred začatím liečby belzutifanom sa má u žien vo fertilnom veku overiť stav gravidity.

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby belzutifanom a po dobu minimálne 1 týždňa po poslednej dávke používať vysokoúčinné metódy antikoncepcie z dôvodu potenciálneho rizika pre plod (pozri časti 4.5 a 4.6).

Hemorágia do CNS u pacientov s hemangioblastómami CNS (CNS-HB) súvisiacimi s VHL chorobou

U pacientov s CNS-HB súvisiacimi s VHL chorobou sa pozorovala hemorágia do CNS vrátane prípadov s fatálnymi následkami. U pacientov s CNS-HB súvisiacimi s VHL chorobou liečených belzutifanom majú byť lekári obozretní ohľadom príznakov alebo prejavov hemorágie do CNS.

Informácie týkajúce sa pomocných látok

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie *in vitro* a farmakogenomické štúdie naznačujú, že belzutifan je metabolizovaný prostredníctvom UGT2B17 a CYP2C19 a že belzutifan indukuje CYP3A4 spôsobom závislým od koncentrácie.

Účinky belzutifanu na iné lieky

Súbežné podávanie belzutifanu so substrátmi CYP3A4 vrátane hormonálnych kontraceptív znižuje koncentrácie substrátov CYP3A4, čo môže znížiť účinnosť týchto substrátov. Rozsah tohto zníženia môže byť výraznejší u pacientov, ktorí sú duálnymi pomalými metabolizérmi UGT2B17 a CYP2C19 (pozri časť 5.2). Súbežnému podávaniu belzutifanu s citlivými substrátmi CYP3A4, pri ktorých môže minimálne zníženie koncentrácie viesť k zlyhaniu liečby, sa má vyhnúť. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, zvýšte dávku citlivého substrátu CYP3A4 v súlade s príslušným súhrnom charakteristických vlastností lieku.

Súbežné podávanie belzutifanu s hormonálnymi kontraceptívami môže viesť k zlyhaniu antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.6) alebo k zvýšeniu medzimenštruačného krvácania. Pacientky užívajúce hormonálne kontraceptíva je potrebné poučiť, aby počas liečby belzutifanom používali alternatívnu nehormonálnu metódu antikoncepcie alebo aby ich mužský partner používal prezervatív.

V klinickej štúdii viedlo opakované podávanie belzutifanu 120 mg denne k 40 % zníženiu plochy pod krivkou (area under curve, AUC) midazolamu, čo predstavuje účinok konzistentný so slabým induktorom CYP3A4. Belzutifan môže vykazovať stredne silnú indukciu CYP3A4 u pacientov, ktorí majú vyššie plazmatické expozície belzutifanu (pozri časť 5.2).

Na základe údajov *in vitro* sa pri klinicky významných expozíciách očakáva inhibícia MATE-2K belzutifanom a nemožno vylúčiť inhibíciu MATE1.

Belzutifan je induktorom CYP2B6 a CYP2C8 *in vitro*. Štúdie *in vivo* sa neuskutočnili. Súbežné podávanie s belzutifanom môže viesť ku klinicky významnému zníženiu plazmatickej koncentrácie citlivých substrátov CYP2B6 a/alebo CYP2C8.

Účinky iných liekov na belzutifan

Súbežné podávanie belzutifanu s inhibítormi UGT2B17 alebo CYP2C19 zvyšuje plazmatické expozície belzutifanu, čo môže zvýšiť výskyt a závažnosť nežiaducich reakcií na belzutifan. Pacientov je potrebné sledovať pre anémiu a hypoxiu a dávka belzutifanu sa má znížiť podľa odporúčaní.

Účinky silných induktorov CYP2C19 na expozíciu belzutifanu sa zatiaľ neskúmali.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia u mužov a žien

Pred začatím liečby belzutifanom sa má u žien vo fertilnom veku overiť stav gravidity.

Belzutifan môže pri podávaní gravidnej žene spôsobiť embryonálno-fetálne poškodenie vrátane spontánneho potratu (pozri časti 4.4 a 5.3). Ženy vo fertilnom veku je potrebné informovať o potenciálnom riziku pre plod.

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby belzutifanom a minimálne po dobu 1 týždňa po poslednej dávke používať vysokoúčinnú antikoncepciu. Užívanie belzutifanu môže znížiť účinnosť hormonálnych kontraceptív. Pacientky užívajúce hormonálne kontraceptíva je potrebné poučiť, aby počas liečby belzutifanom používali alternatívnu nehormonálnu metódu antikoncepcie alebo aby ich mužský partner používal prezervatív (pozri časť 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití belzutifanu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Karcinóm z renálnych buniek

Belzutifan sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu belzutifanom.

Nádory súvisiace s von Hippel-Lindauovou (VHL) chorobou

Belzutifan je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Ak počas liečby belzutifanom dôjde ku gravidite, liečba sa má ukončiť.

Dojčenie

K dispozícii nie sú žiadne údaje o prítomnosti belzutifanu alebo jeho metabolitov v ľudskom mlieku, ich účinkoch na dojčené dieťa alebo na tvorbu mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí poučte ženy, aby počas liečby belzutifanom a po dobu 1 týždňa po poslednej dávke nedojčili.

Fertilita

Na základe zistení u zvierat môže belzutifan poškodiť fertilitu mužov a žien vo fertilnom veku (pozri časť 5.3). Pacientov je potrebné poučiť o tomto potenciálnom riziku. Reverzibilita tohto účinku na fertilitu nie je známa.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Belzutifan má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní belzutifanu sa môže objaviť závrat a únava (pozri časť 4.8).

Pacientov je potrebné poučiť, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, pokiaľ si nie sú dostatočne istí, že na nich liečba belzutifanom nemá nežiaduci vplyv.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť belzutifanu sa hodnotila v klinických štúdiách u 576 pacientov s pokročilými solídnymi nádormi a lokalizovanými nádormi súvisiacimi s VHL chorobou liečených 120 mg belzutifanu jedenkrát denne. Medián trvania expozície belzutifanu bol 9,2 mesiacov (rozsah: 0,1 až 55,4 mesiacov).

Najčastejšie nežiaduce reakcie počas liečby belzutifanom boli anémia (84,2 %), únava (42,7 %), nevoľnosť (24,1 %), dyspnoe (21,4 %), závrat (17,9 %) a hypoxia (16,3 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie 3. alebo 4. stupňa boli anémia (28,8 %) a hypoxia (12,2 %). Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie boli hypoxia (7,1 %), anémia (4,7 %) a dyspnoe (1,2 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu dávkovania belzutifanu boli anémia (7,1 %), hypoxia (5,4 %), únava (2,6 %), nevoľnosť (2,4 %), dyspnoe (1,7 %) a závrat (1,6 %). Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k zníženiu dávky belzutifanu boli hypoxia (6,3 %), anémia (3,8 %) a únava (1,7 %). Najčastejšou nežiaducou reakciou vedúcou k ukončeniu liečby belzutifanom bola hypoxia (1,4 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené v spojenom súbore údajov u pacientov liečených belzutifanom (n = 576) alebo hlásené v rámci používania po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke 2. Tieto reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených belzutifanom*

Nežiaduca lieková reakcia	Všetky stupne	3. – 4. stupeň
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Anémia†	veľmi časté	veľmi časté
Poruchy nervového systému		
Závrat	veľmi časté	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Dyspnoe	veľmi časté	časté
Hypoxia	veľmi časté	veľmi časté
Poruchy ciev		
Hemorágia*#	veľmi časté	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Nevôľnosť	veľmi časté	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Únava	veľmi časté	časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Zvýšená telesná hmotnosť	časté	časté

*Frekvencie nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke 2 môžu zahŕňať príspevky základného ochorenia.

†Anémia zahŕňa anémiu a znížený hemoglobín.

‡Zahŕňa rôzne krvácajúce udalosti z odlišných miest neuvedené samostatne.

Pojmy týkajúce sa hemorágie, ktoré sa vyskytli u 5 alebo viacerých pacientov liečených belzutifanom, boli: hematúria, hemoptýza, kontúzia a epistaxa (akýkoľvek stupeň) a hematúria (3. – 4. stupeň).

#Zahŕňa hemorágiu do CNS (pozoroval sa fatálny prípad) (pozri časť 4.4).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Anémia (pozri časť 4.4)

Anémia sa vyskytla u 83 % pacientov s pokročilým RCC dostávajúcich belzutifan, 32 % malo anémiu 3. stupňa a 0,5 % malo anémiu 4. stupňa. Medián času do výskytu anémie bol 29 dní (rozsah: 1 deň až 27 mesiacov). Spomedzi pacientov s anémiou, 22 % dostávalo iba transfúzie, 20 % pacientov dostávalo iba ESA a 14 % dostávalo transfúziu aj ESA. Medián počtu dávok ESA podaných pacientom bol 6,5 (rozsah: 1 – 87). Pacienti dostávali ESA na základe hladín hemoglobínu a rozhodnutia lekára (pozri časť 5.1).

Anémia sa vyskytla u 90,2 % pacientov s nádormi súvisiacimi s VHL chorobou dostávajúcich belzutifan, 11,5 % pacientov malo anémiu 3. stupňa. Medián času do výskytu udalostí anémie akéhokoľvek stupňa bol 30 dní (rozsah: 1 deň až 8 mesiacov). Spomedzi pacientov s anémiou, 1,8 % dostávalo iba transfúzie, 16,4 % dostávalo iba ESA a 9,1 % pacientov dostávalo transfúziu aj ESA. Medián počtu dávok ESA podaných pacientom bol 5 (rozsah: 1 – 35). Pacienti dostávali ESA na základe hladín hemoglobínu a rozhodnutia lekára (pozri časť 5.1).

Výskyt anémie 3. stupňa sa u pacientov s východiskovými hladinami hemoglobínu < 12 g/dl zvyšoval s vyššou expozíciou belzutifanu (pozri časť 4.4).

Hypoxia (pozri časť 4.4)

Hypoxia sa vyskytla u 15 % pacientov s pokročilým RCC dostávajúcich belzutifan a 10 % pacientov malo hypoxiu 3. stupňa a 0,3 % pacientov malo hypoxiu 4. stupňa. Spomedzi pacientov s hypoxiou, 70 % bolo liečených kyslíkovou liečbou. Medián času do výskytu hypoxie bol 31 dní (rozsah: 1 deň až 21 mesiacov).

Hypoxia (3. stupeň) sa hlásila u 1,6 % pacientov s nádormi súvisiacimi s VHL chorobou dostávajúcich belzutifan. Čas do výskytu hypoxie bol 56 dní.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie je žiadna špecifická liečba predávkovania belzutifanom. V prípadoch podozrenia na predávkovanie pozastavte podávanie belzutifanu a zaveďte podpornú starostlivosť, ak je to potrebné. Najvyššia klinicky skúmaná dávka belzutifanu bola celková denná dávka 240 mg (120 mg dvakrát denne alebo 240 mg jedenkrát denne). Pri dávke 120 mg dvakrát denne sa vyskytla hypoxia 3. stupňa a pri dávke 240 mg jedenkrát denne sa vyskytla trombocytopenia 4. stupňa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytostatiká. ATC kód: L01XX74

Mechanizmus účinku

Belzutifan je inhibítor transkripčného faktoru hypoxiou indukovateľný faktor 2 alfa (HIF-2 α). Pri normálnych hladinách kyslíka HIF-2 α podlieha degradácii prostredníctvom VHL proteínu. Porucha funkcie VHL proteínu vedie k akumulácii HIF-2 α . Následne dochádza k translokácii HIF-2 α do jadra, kde reguluje expresiu génov súvisiacich s bunkovou proliferáciou, angiogenezou a rastom nádoru. Belzutifan sa viaže na HIF-2 α a v podmienkach hypoxie alebo poruchy funkcie VHL proteínu belzutifan blokuje interakciu HIF-2 α -HIF-1 β , čo vedie k zníženej transkripcii a expresii cieľových génov HIF-2 α .

Farmakodynamické účinky

U pacientov boli ako farmakodynamický marker inhibície HIF-2 α sledované cirkulujúce plazmatické hladiny erythropoetínu (EPO). Pozorovalo sa, že zníženia EPO boli závislé od dávky/expozície a v rámci znižovania vykazovali jav plató pri expozíciách dosiahnutých pri dávkach presahujúcich 120 mg jedenkrát denne. K maximálnej supresii EPO došlo po 2 týždňoch súvislého dávkovania belzutifanu (priemerné percentuálne zníženie približne 60 % oproti východiskovej hodnote). Priemerné hladiny EPO sa postupne vrátili k východiskovým hodnotám po 12 týždňoch liečby.

Pri odporúčanej dávke (120 mg jedenkrát denne) belzutifanu sa nepozorovali žiadne klinicky významné účinky na QTc interval.

Klinická účinnosť

Klinická štúdia u dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek (RCC)

Účinnosť belzutifanu sa hodnotila v otvorenej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdii fázy 3, LITESPARK-005, porovnávajúcej belzutifan a everolimus u 746 pacientov s neresekovateľným, lokálne pokročilým alebo metastatickým svetlobunkovým RCC, pri ktorom došlo k progresii po liečbe PD-1/L1 inhibítormi kontrolných bodov a liečbach cielených na VEGF receptor či už po sebe alebo v kombinácii. Pacienti mohli dostávať až 3 predchádzajúce liečebné režimy a museli mať merateľné ochorenie podľa RECIST v1.1. Zo štúdie boli vyradení pacienti s hypoxiou, aktívnymi metastázami v CNS a klinicky významným srdcovým ochorením. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie 120 mg belzutifanu alebo 10 mg everolimu perorálnym podaním jedenkrát denne. Randomizácia bola stratifikovaná na základe rizikových kategórií podľa Konzorcia medzinárodnej databázy metastatického RCC (International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC) (priaznivé riziko oproti stredné riziko oproti nepriaznivé riziko) a počtu

predchádzajúcich terapií cielených na VEGF receptor (1 oproti 2 – 3).

Pacienti boli hodnotení rádiologicky v 9. týždni od dátumu randomizácie, potom každých 8 týždňov až do 49. týždňa a následne každých 12 týždňov.

Spomedzi 746 pacientov v štúdiu LITESPARK-005 dostávalo 369 pacientov dve alebo viaceré línie liečby zahŕňajúce inhibítor PD-(L)1 a minimálne dve liečby cielené na VEGF. Východiskové charakteristiky týchto pacientov boli: medián veku 63 rokov (rozsah: 33 až 82 rokov), 40 % vo veku 65 rokov alebo starší; 11 % vo veku 75 rokov alebo starší; 79 % mužov; 78 % bielej; 12 % ázijskej; 1 % čiernej alebo afroamerickej rasy; 42 % s výkonnostným stavom 0 podľa ECOG a 56 % s výkonnostným stavom 1 podľa ECOG. Predchádzajúce línie liečby: 17 % pacientov malo 2, 81 % malo 3 a 2 % mali 4 predchádzajúce línie liečby. Distribúcia pacientov na základe rizikových kategórií podľa IMDC bola 22 % s priaznivým rizikom, 66 % so stredným rizikom a 12 % s nepriaznivým rizikom.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS) merané podľa BICR s použitím RECIST v1.1 a celkové prežívanie (overall survival, OS). Sekundárne ukazovatele účinnosti zahŕňali mieru objektívnej odpovede (objective response rate, ORR) a trvanie odpovede (duration of response, DOR) podľa BICR s použitím RECIST v1.1.

V štúdiu sa v celkovej populácii v rámci vopred špecifikovanej predbežnej analýzy (medián času sledovania 13,5 mesiacov [rozsah: 0,2 až 31,8 mesiacov]) preukázali štatisticky významné zlepšenia PFS (HR: 0,75 [95 % IS 0,63; 0,90], hodnota p 0,00077) a ORR (21,9 % oproti 3,5 %, hodnota p < 0,00001) u pacientov randomizovaných na podávanie belzutifanu v porovnaní s everolimom.

Kľúčové ukazovatele účinnosti v podskupine pacientov, ktorí dostávali dve alebo viaceré línie liečby zahŕňajúce inhibítor PD-(L)1 a minimálne dve liečby cielené na VEGF, v štúdiu LITESPARK-005 sú zhrnuté v tabuľke 3. KM krivky pre PFS a OS sú znázornené na obrázkoch 1 a 2.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti (hodnotenie BICR) v štúdiu LITESPARK-005 u pacientov, ktorí dostávali dve alebo viaceré línie liečby zahŕňajúce inhibítor PD-(L)1 a minimálne dve liečby cielené na VEGF

Cieľový ukazovateľ	Belzutifan n = 187	Everolimus n = 182
PFS*		
Počet udalostí, n (%)	127 (67,9 %)	130 (71,4 %)
Medián [†] PFS v mesiacoch (95 % IS)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
Pomer rizika [‡] (95 % IS)	0,73 (0,57; 0,94)	
OS[¶]		
Počet udalostí, n (%)	128 (68,1 %)	125 (68,7 %)
Medián [†] OS v mesiacoch (95 % IS)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
Pomer rizika [‡] (95 % IS)	0,94 (0,74; 1,21)	
ORR* % (95 % IS)	24,1 % (18,1; 30,8)	3,3 % (1,2; 7,0)
Úplná odpoveď, n (%)	5 (2,7 %)	0 (0 %)
Čiastočná odpoveď, n (%)	40 (21,4 %)	6 (3,3 %)
Trvanie odpovede*		
Medián v mesiacoch (rozsah)	NR (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

* Na základe prvej vopred špecifikovanej predbežnej analýzy (medián času sledovania 13,5 mesiacov)

[†] Z metódy produkt-limit (Kaplanova-Meierova) pre cenzurované údaje

[‡] Na základe Coxovho regresného modelu

[¶] Na základe finálnej analýzy (medián času sledovania 19,6 mesiacov)

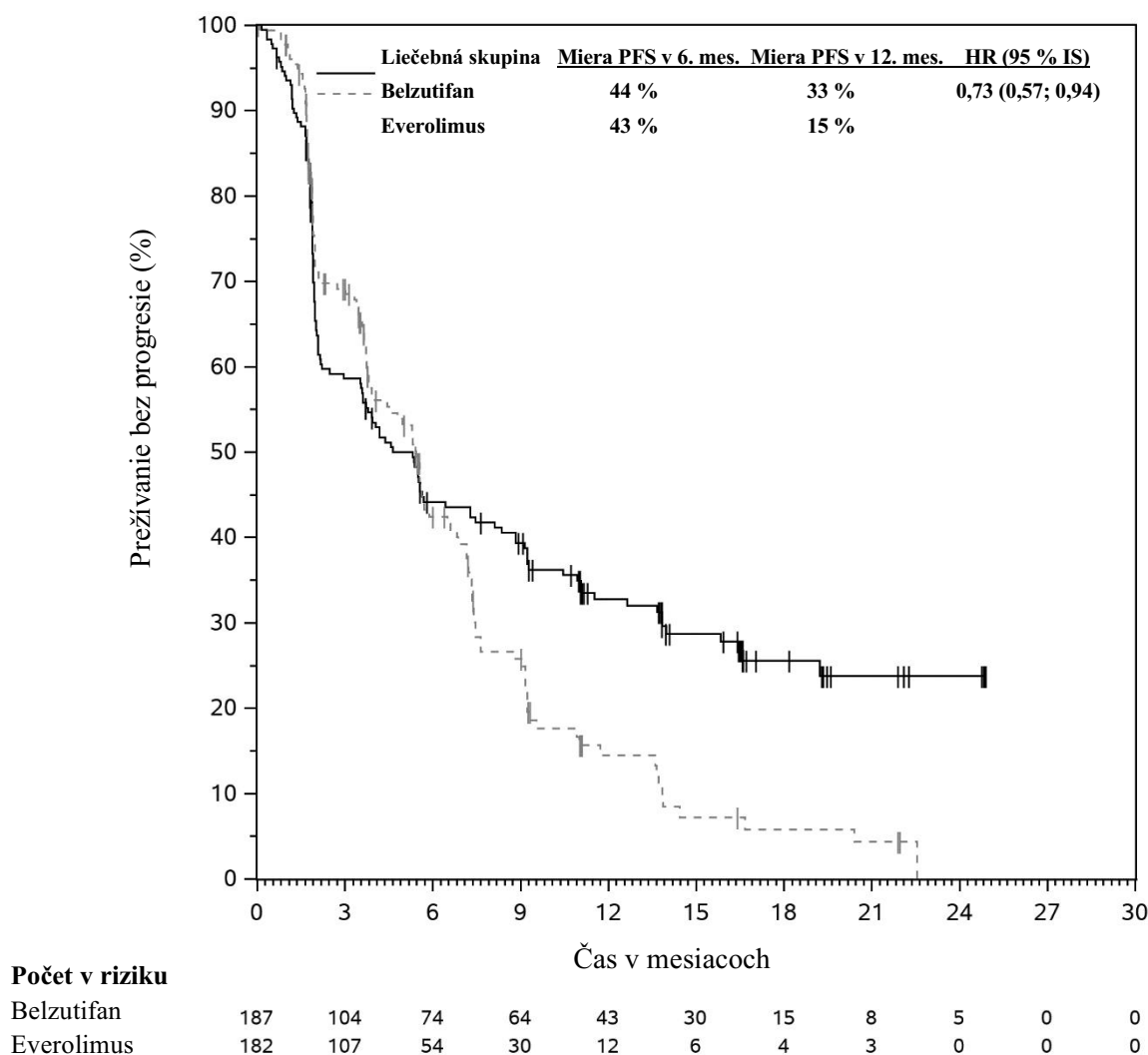
+ Značí pretrvávajúcu odpoveď

NR = nedosiahol sa

Medián času do odpovede (time to response, TTR) v podskupine pacientov, ktorí dostávali dve alebo viaceré línie liečby zahŕňajúce inhibítor PD-(L)1 a minimálne dve liečby cielené na VEGF, v štúdiu LITESPARK-005 bol 3,7 mesiacov (rozsah: 1,7 – 16,6) v skupine s belzutifanom a 3,0 mesiacov

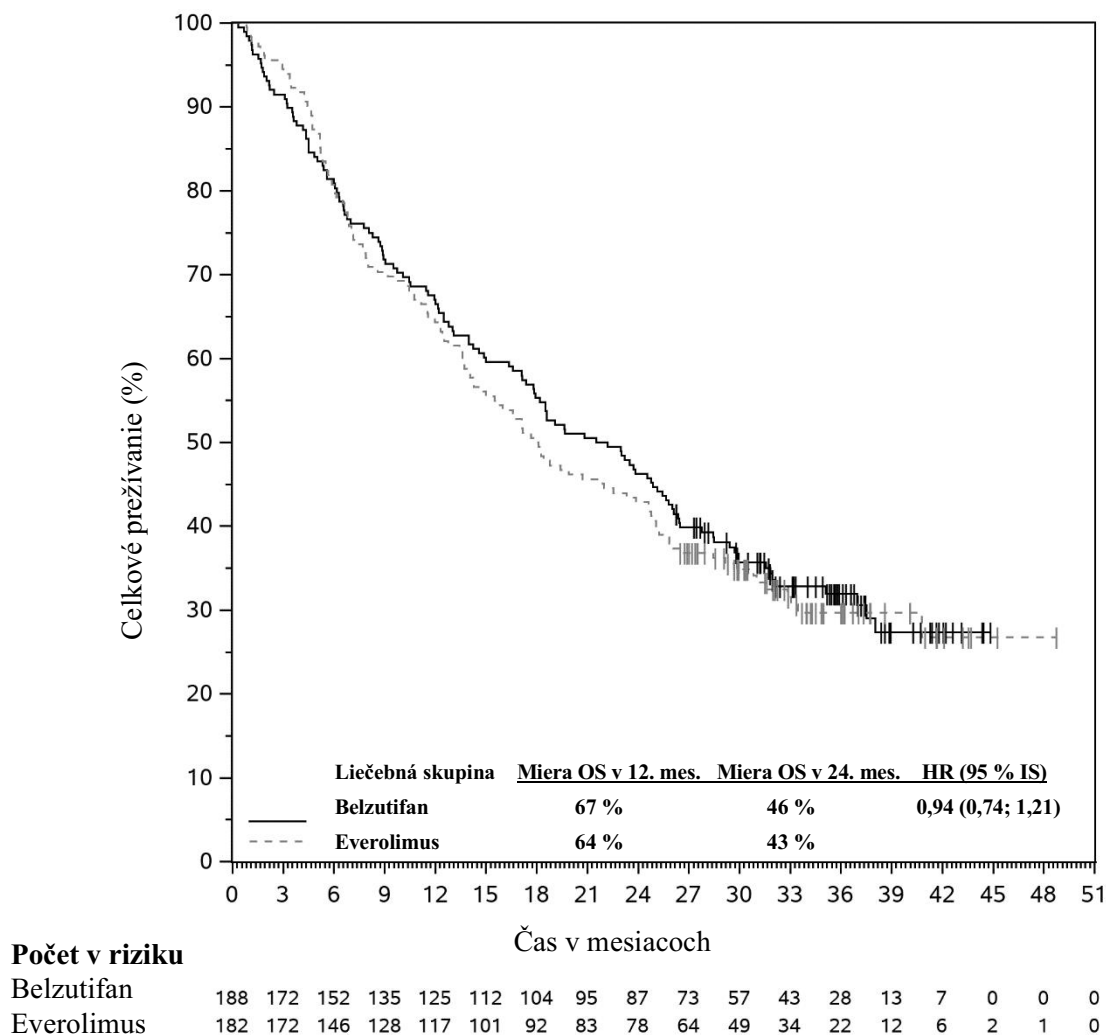
(rozsah: 1,8 – 5,4) v skupine s everolimom (medián času sledovania 13,5 mesiacov).

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebnej skupiny v štúdií LITESPARK-005 u pacientov, ktorí dostávali dve alebo viaceré línie liečby zahrňajúce inhibítor PD-(L)1 a minimálne dve liečby cielečné na VEGF*



* Medián času sledovania 13,5 mesiacov

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdiu LITESPARK-005 u pacientov, ktorí dostávali dve alebo viaceré línie liečby zahŕňajúce inhibítor PD-(L)1 a minimálne dve liečby ciele na VEGF*



* Medián času sledovania 19,6 mesiacov

Klinická štúdia u dospelých pacientov s nádormi súvisiacimi s von Hippel-Lindauovou (VHL) chorobou

Účinnosť belzutifanu sa skúmala v otvorenej klinickej štúdiu fázy 2, LITESPARK-004, u 61 pacientov s VHL chorobou, ktorí mali minimálne jeden merateľný solídny nádor (definovaný podľa RECIST v1.1) lokalizovaný v obličke a u ktorých nebol vyžadovaný okamžitý chirurgický zákrok. Pacienti tiež mohli mať iné nádory súvisiace s VHL chorobou, ako sú hemangioblastómy CNS a pNET. Pacienti dostávali belzutifan v dávke 120 mg jedenkrát denne. Pacienti boli hodnotení rádiologicky približne 12 týždňov od začiatku liečby a následne každých 12 týždňov. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Vyžadovalo sa, aby mali pacienti výkonnostný stav 0 alebo 1 podľa ECOG. Zo štúdie boli vyradení pacienti, u ktorých bol akýkoľvek dôkaz metastatického ochorenia, buď RCC alebo iných nádorov súvisiacich s VHL chorobou, pacienti s okamžitou potrebou chirurgickej intervencie na liečbu nádoru, akýmkoľvek veľkým chirurgickým zákrokom absolvovaným v priebehu 4 týždňov pred zaradením do štúdie, akoukoľvek významnou kardiovaskulárnou udalosťou v priebehu 6 mesiacov pred podaním skúšaného lieku alebo predchádzajúcimi systémovými liečbami RCC súvisiaceho s VHL chorobou.

Charakteristiky populácie 61 pacientov zahrnutých v štúdiu LITESPARK-004 boli: medián veku 41 rokov, 3,3 % vo veku 65 rokov alebo starší; 52,5 % mužov; 90,2 % bielej rasy a 82,0 % malo výkonnostný stav 0 podľa ECOG a 16,4 % malo výkonnostný stav 1 podľa ECOG. Sedemdesiatšedem percent pacientov podstúpilo v minulosti chirurgické zákroky pre RCC. Ďalšie nádory súvisiace

s VHL chorobou u pacientov zahŕňali pankreatické lézie (100,0 %), z ktorých 36,1 % boli pankreatické neuroendokrinné nádory, hemangioblastómy CNS (82,0 %) a retinálne angiómy (19,7 %).

Primárnym ukazovateľom účinnosti pre liečbu RCC súvisiaceho s VHL chorobou bola ORR meraná rádiologickým hodnotením s použitím RECIST v1.1 na základe posúdenia centrálnej komisie nezávislého hodnotenia (independent review committee, IRC). Ďalšie ukazovatele účinnosti zahŕňali DOR a TTR. ORR a DOR pri iných nádoroch súvisiacich s VHL chorobou boli hodnotené ako sekundárne ukazovatele účinnosti.

Výsledky účinnosti pri RCC nádoroch súvisiacich s VHL chorobou v štúdií LITESPARK-004 na základe predbežnej analýzy s mediánom času sledovania 49,7 mesiacov sú zhrnuté v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti pri RCC nádoroch súvisiacich s VHL chorobou v štúdií LITESPARK-004

Cieľový ukazovateľ	Belzutifan n = 61
ORR* % (95 % IS)	67,2 % (54,0; 78,7)
Úplná odpoveď	11,5 %
Čiastočná odpoveď	55,7 %
Trvanie odpovede†	
Medián v mesiacoch (rozsah)	NR (8,6+; 44,4+)
% s trvaním ≥ 12 mesiacov	100,0 %
Čas do odpovede	
Medián v mesiacoch (rozsah)	11,1 (2,7; 41,2)

Údaje týkajúce sa účinnosti s mediánom sledovania 49,7 mesiacov (dátum ukončenia zberu údajov 3. apríl 2023)

* Odpoveď: Najlepšia objektívna odpoveď ako potvrdená úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď

† Na základe Kaplanových-Meierových odhadov

+ Značí pretrvávajúcu odpoveď

NR = nedosiahol sa

Ukazovatele účinnosti pre liečbu ďalších nádorov súvisiacich s VHL chorobou zahŕňali ORR a DOR posúdené IRC s použitím RECIST v1.1. Tieto výsledky sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti pre belzutifan pri ďalších nádoroch súvisiacich s VHL chorobou

	Belzutifan n = 61	
Cieľový ukazovateľ	Pacienti s hodnotiteľnými hemangioblastómami CNS n = 50	Pacienti s hodnotiteľnými pankreatickými neuroendokrinnými nádormi n = 22
ORR* % (95 % IS)	48 % (33,7; 62,6)	90,9 % (70,8; 98,9)
Úplná odpoveď	8,0 %	50,0 %
Čiastočná odpoveď	40,0 %	40,9 %
Trvanie odpovede†		
Medián v mesiacoch (rozsah)	NR (0,0+; 47,5+)	NR (11,0+; 48,3+)
% s trvaním ≥ 12 mesiacov	95,5 %	100,0 %

Údaje týkajúce sa účinnosti s mediánom sledovania 49,7 mesiacov (dátum ukončenia zberu údajov 3. apríl 2023)

* Odpoveď: Najlepšia objektívna odpoveď ako potvrdená úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď

† Na základe Kaplanových-Meierových odhadov

+ Značí pretrvávajúcu odpoveď

NR = nedosiahol sa

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s belzutifanom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe renálnych novotvarov a VHL choroby (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika belzutifanu je podobná u zdravých osôb a u pacientov so solídnymi nádormi vrátane pokročilého RCC. Na základe populačnej FK analýzy je simulovaný geometrický priemer $C_{\max}$ v rovnovážnom stave (CV%) u pacientov liečených 120 mg belzutifanu 1,5 µg/ml (46 %) a AUC_{0-24h} je 20,8 µg•h/ml (64 %). Rovnovážny stav sa dosiahne po približne 3 dňoch.

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 120 mg belzutifanu sa maximálne plazmatické koncentrácie (medián $T_{\max}$) belzutifanu objavili 1 až 2 hodiny po podaní dávky.

Vplyv jedla

Jedlo s vysokým obsahom tuku a kalórií oddialilo maximálnu koncentráciu belzutifanu približne o 2 hodiny, nemalo však žiadny účinok na expozíciu (AUC). Po konzumácii jedla s vysokým obsahom tuku a kalórií sa pozorovalo mierne zníženie $C_{\max}$ o 24 %, nebolo to však klinicky významné. Belzutifan sa preto môže užívať bez ohľadu na jedlo.

Distribúcia

Na základe populačnej FK analýzy je priemerný (CV%) distribučný objem 120 l (28,5 %). Miera väzby belzutifanu na plazmatické proteíny je 45 %. Pomer koncentrácie krv-plazma pre belzutifan je 0,88.

Biotransformácia

Belzutifan je primárne metabolizovaný prostredníctvom UGT2B17 a CYP2C19 a v menšej miere prostredníctvom CYP3A4. UGT2B17 aj CYP2C19 vykazujú genetický polymorfizmus (pozri „Osobitné skupiny pacientov – *Duálni pomalí metabolizéri UGT2B17 a CYP2C19*“).

In vitro hodnotenie liekových interakcií

Belzutifan je substrátom UGT2B17, CYP2C19 a CYP3A4. Aktívny transport nie je významný determinant dispozície belzutifanu. Belzutifan nie je inhibítorom enzýmov CYP, enzýmov UGT alebo transportérov s výnimkou MATE-2K a potenciálne MATE1. Belzutifan neindukuje CYP1A2, belzutifan však indukuje CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4 spôsobom závislým od koncentrácie (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Na základe populačnej FK analýzy je priemerný (CV%) klírens 5,89 l/h (60,6 %) a priemerný eliminačný polčas je približne 14 hodín.

Po perorálnom podaní rádioaktívne značenej dávky belzutifanu zdravým osobám sa približne 49,6 % dávky vylúčilo močom a 51,7 % stolicou (primárne ako neaktívne metabolity). Približne 6 % dávky sa zachytilo v moči vo forme materského liečiva.

Linearita

Plazmatická $C_{\max}$ a AUC sa zvyšovali proporcionálne naprieč rozmedzím dávok 40 mg až 120 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy belzutifanu u zdravých osôb a pacientov s rakovinou sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v priemernej expozícii belzutifanu medzi osobami s normálnou funkciou obličiek a osobami s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (hodnotená podľa odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (estimated glomerular filtration rate, eGFR)). V príslušnej farmakokinetickej štúdii sa expozícia ($AUC_{0-\infty}$) belzutifanu u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu znížila o 6 % pred hemodialýzou a zvýšila o 14 % po hemodialýze (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy belzutifanu u zdravých osôb a pacientov s rakovinou sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v priemernej expozícii belzutifanu medzi osobami s normálnou funkciou pečene (celkový bilirubín a $AST \leq ULN$) a osobami s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $\leq ULN$ a $AST > ULN$ alebo celkový bilirubín > 1 až $1,5 \times ULN$ a akákoľvek hladina AST). V príslušnej farmakokinetickej štúdii sa expozícia ($AUC_{0-\infty}$) belzutifanu zvýšila o 52 % u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B). Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene sa neskúmali (pozri časť 4.2).

Duálni pomalí metabolizéri UGT2B17 a CYP2C19

Pacienti, ktorí sú duálnymi pomalými metabolizérmi UGT2B17 a CYP2C19, majú vyššie expozície belzutifanu, čo môže zvýšiť výskyt a závažnosť nežiaducich reakcií na belzutifan a je potrebné ich starostlivo sledovať (pozri časti 4.4 a 4.8).

Belzutifan je primárne metabolizovaný prostredníctvom UGT2B17 a CYP2C19. Aktivita týchto enzýmov sa líši medzi osobami, ktoré sú nositeľmi rozdielnych genetických variantov, čo môže ovplyvniť koncentrácie belzutifanu. Pomalí metabolizéri sú osoby, o ktorých sa predpokladá, že nemajú žiadnu enzýmovú aktivitu. U pacientov, ktorí sú duálnymi pomalými metabolizérmi UGT2B17 a CYP2C19, môže byť CYP3A4 hlavnou cestou eliminácie.

Približne 15 % osôb bielej rasy, 11 % osôb latinskoamerickej etnickej príslušnosti, 6 % osôb afroamerickej rasy, 38 % osôb juhoázijskej rasy a 70 % osôb východoázijskej rasy sú pomalými metabolizérmi UGT2B17. Približne 2 % osôb bielej rasy, 1 % osôb latinskoamerickej etnickej príslušnosti, 5 % osôb afroamerickej rasy, 8 % osôb juhoázijskej rasy a 13 % osôb východoázijskej rasy sú pomalými metabolizérmi CYP2C19. Približne 0,3 % osôb bielej rasy, 0,1 % osôb latinskoamerickej etnickej príslušnosti, 0,3 % osôb afroamerickej rasy, 3 % osôb juhoázijskej rasy a 9 % osôb východoázijskej rasy sú duálnymi pomalými metabolizérmi UGT2B17 a CYP2C19. Očakávané frekvencie pomalých metabolizérov UGT2B17, CYP2C19 a duálnych pomalých metabolizérov UGT2B17 a CYP2C19 sú v japonskej populácii približne 77 %, 19 % a 15 %, v uvedenom poradí. Očakávané frekvencie pomalých metabolizérov UGT2B17, CYP2C19 a duálnych pomalých metabolizérov UGT2B17 a CYP2C19 sú v populácii Spojených štátov približne 16 %, 3 % a 0,5 %, v uvedenom poradí, na základe hláseného podielu populácie Spojených štátov reprezentovanej hlavnými rasovými/etnickými skupinami.

Vplyv pomalých metabolizérov CYP2C19 a UGT2B17 na expozíciu belzutifanu sa hodnotil v populačnej FK analýze. Na základe populačného FK modelu sa u pacientov, ktorí sú pomalými metabolizérmi CYP2C19, UGT2B17 alebo duálnymi pomalými metabolizérmi UGT2B17 a CYP2C19, pre odporúčanú dávku predpokladá 1,3-, 2,7- alebo 3,3-násobná expozícia (AUC_{0-24h} v rovnovážnom stave), v uvedenom poradí, v porovnaní s typickým referenčným pacientom (rozsiahly metabolizér UGT2B17, rozsiahly/stredný metabolizér CYP2C19). Na základe analýz expozície-odpovede pre účinnosť a bezpečnosť a profilu riziko-prínos sa neodporúča žiadna úprava dávky.

Vplyv veku, pohlavia, etnickej príslušnosti, rasy a telesnej hmotnosti

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nemá vek (rozsah: 19 až 90 rokov), pohlavie, etnická príslušnosť, rasa a telesná hmotnosť (rozsah: 42,1 až 166 kg) klinicky významný vplyv na farmakokinetiku belzutifanu. Potenciálne rozdiely v expozícii naprieč rasami sú možné z dôvodu rozdielných frekvencií metabolizujúcich enzýmov (pozri „Osobitné skupiny pacientov – *Duálni pomalí metabolizéri UGT2B17 a CYP2C19*“).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podávaní

Štúdie toxicity po opakovanom perorálnom podávaní u potkanov a psov v trvaní až do 3 mesiacov odhalili anémiu pri všetkých dávkach vrátane hladín expozície nižších ako sú hladiny expozície u ľudí. Hoci bola anémia reverzibilná, je to relevantné pre ľudí.

Karcinogenéza

Vykonal sa 26-týždňová štúdia karcinogenity na transgénnych rasH2 myšiach s belzutifanom v dávkach až do 600 mg/kg/deň, čo zodpovedá expozíciám až do 28-násobku expozície u ľudí pri schválenej dávke. Pri žiadnej hladine dávky sa nepozorovali žiadne neoplastické nálezy súvisiace s belzutifanom a v štúdii nebolo identifikované žiadne karcinogénne riziko.

Mutagenéza

Belzutifan nebol genotoxický v *in vitro* testoch bakteriálnej mutagenézy a mikrojadierok a v *in vivo* teste mikrojadierok u potkanov pri 1,7-násobku expozície u ľudí.

Reprodukčná toxicita

Štúdie fertility s belzutifanom sa nevykonali. V 3-mesačnej štúdii toxicity po opakovanom podávaní u potkanov sa pri expozíciách nižších ako expozícia u ľudí pri odporúčanej dávke 120 mg denne pozorovala ireverzibilná testikulárna atrofia/degenerácia a oligospermia. U psov sa nepozorovala žiadna testikulárna toxicita až do expozície podobnej expozícii u ľudí. V 3-mesačných štúdiách toxicity u potkanov alebo psov sa nepozorovali žiadne nálezy na samičích reprodukčných orgánoch, HIF-2 α má však funkčnú úlohu v maternici počas implantácie embrya a navodenia gravidity u myši. Inhibícia HIF-2 α expozíciou belzutifanu má potenciál interferencie s implantáciou embrya, čo vedie k poruche fertility u samíc.

V štúdii embryonálno-fetálneho vývinu u potkanov spôsobilo podávanie belzutifanu počas organogenézy embryonálno-fetálnu letalitu až do 100 %, zníženie fetálnu telesnú hmotnosť a fetálne skeletálne abnormality pri expozíciách podobných alebo nižších ako je expozícia u ľudí pri odporúčanej dávke 120 mg denne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

acetát sukcinát hypromelózy
mikrokryštalická celulóza (E460)
manitol (E421)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
bezvodý koloidný oxid kremičitý (E551)
stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (E1521)
mastenec (E553b)
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliníkové blistre.

Balenie obsahujúce 30 filmom obalených tabliet.
Multibalenie obsahujúce 90 (3 balenia po 30) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII
S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred prvým uvedením lieku WELIREG na trh v každom členskom štáte sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodnúť s príslušným vnútroštátnym orgánom na obsahu a formáte príručky pre zdravotníckych pracovníkov vrátane komunikačných médií, spôsobe ich distribúcie a na akýchkoľvek ďalších aspektoch tohto nástroja s bezpečnostnými odporúčaniami. Karta pacienta je súčasťou balenia.

Tieto nástroje s bezpečnostnými odporúčaniami sú zamerané na informovanie o vhodných antikoncepčných opatreniach na predchádzanie gravidít u pacientok liečených belzutifanom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby všetci zdravotnícki pracovníci a pacientky vo fertilnom veku, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať alebo užívať WELIREG, v každom členskom štáte, v ktorom je WELIREG uvedený na trh, mali prístup k nasledujúcemu edukačnému balíčku/dostali nasledujúci edukačný balíček:

- príručka pre zdravotníckych pracovníkov
- karta pacienta

Edukačný materiál pre zdravotníckych pracovníkov:

- súhrn charakteristických vlastností lieku
- príručka pre zdravotníckych pracovníkov

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov:

- Belzutifan môže pri podávaní gravidnej žene spôsobiť embryonálne-fetálne poškodenie vrátane spontánneho potratu.
- Belzutifan je kontraindikovaný u gravidných žien liečených pre nádory súvisiace s von Hippel-Lindauovou (VHL) chorobou.
- Belzutifan sa nemá používať počas gravidity u žien liečených pre karcinóm z renálnych buniek, pokiaľ klinický stav nevyžaduje liečbu belzutifanom.
- Podrobnosti o tom, ako znížiť potenciálne riziko expozície počas gravidity pre ženy vo fertilnom veku na základe nasledujúcich odporúčaní:
 - Pred začatím liečby belzutifanom sa má vykonať tehotenský test.
 - Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby belzutifanom a minimálne po dobu 1 týždňa po poslednej dávke používať vysokoúčinnú metódu antikoncepcie.
 - Vysvetlite pacientke, že belzutifan môže znížiť účinnosť hormonálnych kontraceptív. Je preto potrebné používať nehormonálnu metódu antikoncepcie alebo je potrebné zaistiť, aby mužský partner používal prezervatív.
 - Pacientky vo fertilnom veku je pred začatím liečby belzutifanom potrebné poučiť o potenciálnom riziku embryonálne-fetálneho poškodenia a vhodných antikoncepčných opatreniach.
- Potreba ukončenia liečby belzutifanom v prípade plánovanej gravidity alebo potvrdenej gravidity.
- Karta pacienta je súčasťou balenia. Je potrebné, aby zdravotnícki pracovníci pred začatím liečby informovali každú pacientku vo fertilnom veku o účele karty pacienta.

Karta pacienta:

- Gravidné ženy nesmú užívať belzutifan, pretože užívanie belzutifanu počas gravidity môže spôsobiť fetálne poškodenie vrátane spontánneho potratu.
- Informácie popisujúce spôsob ako znížiť potenciálne riziko expozície počas gravidity na základe nasledujúcich odporúčaní:
 - Pred začatím liečby belzutifanom sa má vykonať tehotenský test.
 - Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby belzutifanom a minimálne po dobu 1 týždňa po poslednej dávke používať vysokoúčinnú metódu antikoncepcie.
 - Belzutifan môže znížiť účinnosť hormonálnych kontraceptív. Je preto potrebné používať nehormonálnu metódu antikoncepcie alebo je potrebné zaistiť, aby mužský partner používal prezervatív.
 - Ak počas liečby belzutifanom dôjde ku gravidite, je potrebné okamžite kontaktovať ošetrojúceho lekára.
- Kontaktné informácie na lekára predpisujúceho belzutifan.
- Ženy vo fertilnom veku je potrebné poučiť, aby sa so svojím lekárom porozprávali o antikoncepcii počas užívania belzutifanu.
- Poučte pacienta, aby si pozrel ďalšie informácie o bezpečnosti belzutifanu v písomnej informácii pre používateľa.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť belzutifanu vo forme monoterapie na liečbu dospelých pacientov s von Hippel-Lindauovou chorobou, u ktorých sa vyžaduje liečba súvisiaceho, lokalizovaného karcinómu z renálnych buniek (RCC), hemangioblastómov centrálného nervového systému (CNS) alebo pankreatických neuroendokrinných nádorov (pNET) a u ktorých lokalizované zákroky nie sú vhodné, držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží finálne výsledky prebiehajúcej štúdie MK-6482-004, otvorenej jednoramennej štúdie fázy II, ktorá ďalej skúma dlhodobú účinnosť a bezpečnosť belzutifanu v liečbe karcinómu z renálnych buniek súvisiaceho s von Hippel-Lindauovou chorobou.	Q1 2027
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť belzutifanu vo forme monoterapie na liečbu dospelých pacientov s von Hippel-Lindauovou chorobou, u ktorých sa vyžaduje liečba súvisiaceho, lokalizovaného RCC, hemangioblastómov CNS alebo pNET a u ktorých lokalizované zákroky nie sú vhodné, držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží údaje o účinnosti a bezpečnosti u minimálne 64 pacientov so sledovaním v trvaní minimálne 24 mesiacov z kohorty B1 v rámci prebiehajúcej štúdie MK-6482-015, nekontrolovanej štúdie fázy II hodnotiacej účinnosť a bezpečnosť belzutifanu u pacientov s nádormi súvisiacimi s von Hippel-Lindauovou chorobou, ktorí majú minimálne 1 merateľný RCC, pNET alebo feochromocytóm/paraganglióm (PPGL).	Q1 2027

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

WELIREG 40 mg filmom obalené tablety
belzutifan

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg belzutifanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1893/001 30 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

WELIREG 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA MULTIBALENIA – OBSAHUJÚCA BLUE BOX

1. NÁZOV LIEKU

WELIREG 40 mg filmom obalené tablety
belzutifan

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg belzutifanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety
Multibalenie: 90 (3 balenia po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1893/002 multibalenie: 90 (3 balenia po 30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

WELIREG 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA – NEOBSAHUJÚCA BLUE BOX

1. NÁZOV LIEKU

WELIREG 40 mg filmom obalené tablety
belzutifan

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg belzutifanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety
30 filmom obalených tabliet
Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1893/002 multibalenie: 90 (3 balenia po 30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

WELIREG 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

WELIREG 40 mg tablety
belzutifan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

KARTA PACIENTA

Welireg ▼ (belzutifan)

- Neužívajte WELIREG na von Hippel-Lindauovu chorobu, ak ste tehotná.
- Ak ste tehotná a potrebujete liečbu pre karcinóm z renálnych buniek (renal cell carcinoma, RCC), porozprávajte sa o použití WELIREGU so svojim lekárom.
- WELIREG môže ublížiť dieťaťu a môže spôsobiť spontánny potrat. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Váš lekár vám urobí tehotenský test predtým, ako začnete užívať WELIREG.
- Počas užívania WELIREGU nesmiete otehotnieť.

Kontrola počatia (antikoncepcia)

- Ak ste žena v plodnom veku:
 - metódy kontroly počatia, ktoré obsahujú hormóny – ako sú antikoncepčné tablety, injekcie alebo transdermálne (kožné) náplaste – nemusia počas užívania WELIREGU dostatočne účinkovať;
 - počas užívania WELIREGU a minimálne po dobu 1 týždňa po vašej poslednej dávke musíte:
 - používať účinnú formu nehormonálnej kontroly počatia (antikoncepcia) alebo
 - zaistiť, aby váš mužský partner používal prezervatív.
- Porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom o metódach kontroly počatia, ktoré pre vás môžu byť vhodné počas užívania WELIREGU.
- Ak počas liečby otehotníte alebo si myslíte, že ste mohli otehotnieť, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Viac informácií nájdete v písomnej informácii pre používateľa WELIREGU obsahujúcej informácie pre pacienta.

Dôležité kontaktné informácie

Meno lekára _____

Tel. č. do ambulancie _____

Tel. č. mimo ordinačných hodín _____

Moje meno _____

[MSD logo]

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

WELIREG 40 mg filmom obalené tablety belzutifan

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Balenie tiež obsahuje kartu pacienta určenú pre ženy v plodnom veku. Prečítajte si ju, prosím, keďže obsahuje dôležité informácie týkajúce sa bezpečnosti, o ktorých by ste mali vedieť pred a počas liečby WELIREGOM.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je WELIREG a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete WELIREG
3. Ako užívať WELIREG
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať WELIREG
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je WELIREG a na čo sa používa

WELIREG je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo belzutifan.

WELIREG sa používa na liečbu dospelých s:

- karcinómom z renálnych buniek (renal cell carcinoma, RCC) s komponentom svetlých buniek, druhu rakoviny obličiek. Používa sa, keď je rakovina pokročilá (rozšírila sa) po liečbach, ktoré cielia na imunitný systém (inhibitor PD-1 alebo PD-L1) a nádorové krvné cievy (liečba cielená na VEGF);
- von Hippel-Lindauovou (VHL) chorobou (genetické ochorenie, ktoré spôsobuje rast nádorov a cýst v určitých častiach tela), u ktorých sa liečba vyžaduje pre karcinóm z renálnych buniek (renal cell carcinoma, RCC), nádory v mozgu a mieche nazývané hemangioblastómy centrálného nervového systému alebo druh rakoviny podžalúdkovej žľazy nazývaný pankreatický neuroendokrinný nádor, a u ktorých nie je vhodný chirurgický zákrok alebo iné lokálne postupy.

Liečivo vo WELIREGU, belzutifan, blokuje bielkovinu nazývanú hypoxiou indukovaný faktor 2 alfa (HIF-2 α). Táto bielkovina pomáha kontrolovať rast buniek a krvných ciev, čo môže zohrávať úlohu v rozvoji a šírení nádorov v tele.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete WELIREG

Neužívajte WELIREG

- ak ste alergický na belzutifan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si nie ste niečím istý, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

- ak ste tehotná a potrebujete liečbu pre von Hippel-Lindauovu chorobu (pozri časť „Tehotenstvo“).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať WELIREG, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte problémy s dýchaním,
- ak máte nízke hladiny červených krviniek (anémia),
- ak máte von Hippel-Lindauovu chorobu a nádory v mozgu a mieche.

Nízke hladiny červených krviniek (anémia)

Liečba WELIREGOM môže spôsobiť anémiu (nízke hladiny červených krviniek). Ak sa u vás objavia ktorékoľvek z nasledujúcich príznakov, povedzte to svojmu lekárovi:

- dýchavičnosť,
- pocit únavy (únava),
- závrat,
- bledá koža.

Váš lekár vás bude pred začiatkom a počas liečby WELIREGOM sledovať pre anémiu. Ak sa u vás objaví závažná anémia, váš lekár môže začať liečbu liekmi, ktoré stimulujú tvorbu červených krviniek (liečivá stimulujúce erytropoézu) a/alebo krvnou transfúziou a pozastaviť liečbu WELIREGOM, až kým anémia neustúpi alebo môže natrvalo ukončiť liečbu WELIREGOM.

Nižšie hladiny kyslíka v krvi (hypoxia)

Liečba WELIREGOM môže spôsobiť hypoxiu. Ak sa u vás objavia ktorékoľvek z nasledujúcich príznakov, povedzte to svojmu lekárovi:

- dýchavičnosť,
- rýchly tlkot srdca,
- rýchle dýchanie,
- modrasté sfarbenie kože okolo úst,
- neschopnosť plynule rozprávať bez lapania po dychu,
- nezvyčajná únava,
- zmätenosť.

Váš lekár vás bude pred začiatkom a počas liečby WELIREGOM sledovať pre hypoxiu. Ak sa u vás objaví závažná hypoxia, váš lekár môže začať liečbu kyslíkovou terapiou alebo pozastaviť liečbu WELIREGOM. Liečba WELIREGOM sa opätovne začne s nižšou dávkou. Ak sa hypoxia objaví opäť, váš lekár ukončí liečbu WELIREGOM.

V niektorých prípadoch, ak sa u vás objaví hypoxia, ktorá je veľmi závažná, váš lekár môže natrvalo ukončiť liečbu WELIREGOM.

Krvácanie do mozgu a miechy (hemorágia v centrálnom nervovom systéme)

Ac máte nádory v mozgu a/alebo mieche, liečba von Hippel-Lindauovej choroby WELIREGOM môže spôsobiť krvácanie do mozgu a miechy. Ak sa u vás objavia ktorékoľvek z nasledujúcich príznakov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi:

- silná bolesť hlavy,
- problémy so zrakom,
- silná ospalosť,
- výrazná slabosť na jednej strane tela,
- nekoordinované pohyby svalov,
- silná bolesť v krku alebo chrbte,
- strata vnímania bolesti, teploty a dotyku.

Deti a dospievajúci

WELIREG sa neodporúča u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Nie je známe, či je použitie WELIREGU u týchto pacientov bezpečné a účinné.

Iné lieky a WELIREG

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to kvôli tomu, že WELIREG môže ovplyvniť účinok niektorých ďalších liekov. Rovnako, niektoré ďalšie lieky môžu ovplyvniť účinok WELIREGU.

WELIREG môže ovplyvniť účinok hormonálnej antikoncepcie. Počas užívania WELIREGU a minimálne po dobu 1 týždňa po vašej poslednej dávke musíte:

- používať účinnú formu nehormonálnej kontroly počatia (antikoncepcia) alebo
- zaistiť, aby váš mužský partner používal prezervatív.

Tehotenstvo

Neužívajte WELIREG na von Hippel-Lindauovu chorobu, ak ste tehotná.

Ak ste tehotná a potrebujete liečbu pre RCC, porozprávajte sa o použití WELIREGU so svojim lekárom.

WELIREG môže ublížiť dieťaťu a môže spôsobiť spontánny potrat. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Váš lekár vám urobí tehotenský test predtým, ako začnete užívať WELIREG.

Počas užívania WELIREGU nesmiete otehotnieť.

Ak ste žena v plodnom veku:

- metódy kontroly počatia, ktoré obsahujú hormóny – ako sú antikoncepcné tablety, injekcie alebo transdermálne (kožné) náplaste – nemusia počas užívania WELIREGU dostatočne účinkovať.
- počas užívania WELIREGU a minimálne po dobu 1 týždňa po vašej poslednej dávke musíte:
 - používať účinnú formu nehormonálnej kontroly počatia (antikoncepcia) alebo
 - zaistiť, aby váš mužský partner používal prezervatív.

Porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom o metódach kontroly počatia, ktoré pre vás môžu byť vhodné počas užívania WELIREGU.

Plodnosť

WELIREG môže spôsobiť problémy s plodnosťou u mužov a žien, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť mať deti. Ak pre to máte obavy, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nie je známe, či WELIREG prechádza do vášho materského mlieka. Užívanie tohto lieku počas dojčenia môže ublížiť vášmu dieťaťu. Vy a váš lekár spoločne rozhodnete, či budete užívať WELIREG alebo či budete dojčiť. Nerobte oboje v rovnakom čase. Ak chcete začať dojčiť, počkajte minimálne 1 týždeň od vašej poslednej dávky WELIREGU.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas užívania WELIREGU môžete pociťovať závrat alebo únavu. Ak sa tak stane, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, až kým závrat alebo únava nepominie.

WELIREG obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať WELIREG

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku užívať

- Odporúčaná dávka je 120 mg jedenkrát denne. Užite tri 40 mg tablety jedenkrát denne, každý deň približne v rovnakom čase.
- Váš lekár môže znížiť vašu dávku alebo pozastaviť liečbu, buď na krátky čas alebo natrvalo, ak sa u vás počas užívania WELIREGU objavia určité vedľajšie účinky (pozri časť 4).

Ako liek užívať

Tablety prehltnite vcelku – nelámate ich. Nie je známe, či je liek účinný, ak tablety nie sú vcelku. WELIREG môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac WELIREGU, ako máte

Ak užijete priveľa tabliet, kontaktujte lekára alebo nemocnicu pre radu.

Ak zabudnete užiť WELIREG

Ak vynecháte dávku WELIREGU, užite vynechanú dávku čo najskôr v ten istý deň. Ďalší deň užite vašu pravidelnú dávku WELIREGU.

Ak po užití WELIREGU vraciate, neužívajte ďalšiu dávku. Ďalší deň užite vašu pravidelnú dávku WELIREGU.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

WELIREG môže spôsobiť nasledujúce vedľajšie účinky, ktoré môžu byť závažné (pozri časť 2):

- znížené hladiny červených krviniek (anémia) (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb),
- nižšie hladiny kyslíka vo vašej krvi (hypoxia) (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb),
- ťažkosti s dýchaním (dyspnoe) (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb).

Povedzte svojmu lekárovi, ak pociťujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- pocit únavy (únava),
- bledá koža,
- dýchavičnosť,
- ťažkosti s dýchaním,
- bolesť na hrudníku,
- rýchly tlkot srdca,
- alebo závrat.

Ak sú počty vašich červených krviniek príliš nízke, môže byť u vás potrebná krvná transfúzia. Ak sú vaše hladiny kyslíka v krvi príliš nízke, môže byť u vás potrebný doplnkový kyslík.

Pred a počas liečby WELIREGOM vám lekár urobí vyšetrenia krvi, aby skontroloval počty vašich červených krviniek a zmeria vám hladinu kyslíka v krvi.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť:**Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):**

- pocit únavy (únava),
- pocit závratu,
- pocit nevoľnosti (nauzea),
- krvácanie (hemorágia) (vrátane krvácania do mozgu a miechy, ak máte hemangioblastómy centrálného nervového systému súvisiace s von Hippel-Lindauovou chorobou).

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zvýšenie telesnej hmotnosti.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať WELIREG

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistrovej fólii a škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak je obal poškodený alebo nesie známky nepovolenej manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie**Čo WELIREG obsahuje**

- * Liečivo je belzutifan. Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg belzutifanu.
- * Ďalšie zložky sú sodná soľ kroskarmelózy (E468) (pozri „WELIREG obsahuje sodík“ v časti 2), acetát sukcinát hypromelózy, stearát horečnatý (E470b), manitol (E421), mikrokryštalická celulóza (E460) a bezvodý koloidný oxid kremičitý (E551). Filmový obal obsahuje hlinitý lak indigokarmínu (E132), makrogol (E1521), polyvinylalkohol (E1203), mastenec (E553b), oxid titaničitý (E171).

Ako vyzerá WELIREG a obsah balenia

WELIREG je modrá, oválna filmom obalená tableta s označením „177“ vyrazeným na jednej strane a bez označenia na druhej strane. WELIREG je dostupný v hliník/hliníkových blisteroch. Každé balenie obsahuje 30 filmom obalených tabliet. Každé multibalenie obsahuje 90 (tri balenia po 30) filmom obalených tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie. Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA UDELENIA PODMIENEČNÉHO POVOLENIA NA UVEDENIE
NA TRH**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **Podmienečné povolenie na uvedenie na trh**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť podmienečné povolenie na uvedenie na trh, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.