

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

WELIREG 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg belzutifana.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)
modra, ovalna tableta, velika približno 13 x 8 mm, z vtisnjeno oznako "177" na eni strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak ledvičnih celic (RCC – renal cell carcinoma)

Zdravilo WELIREG je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim svetloceličnim rakom ledvičnih celic, ki je napredoval po dveh ali več linijah zdravljenja, ki so vključevale uporabo zaviralca PD-(L)1 in vsaj dve tarčni zdravljenji proti vaskularnemu endotelijskemu rastnemu faktorju (VEGF – vascular endothelial growth factor).

Tumorji, povezani z von Hippel-Lindauovo (VHL – von Hippel-Lindau) boleznijo

Zdravilo WELIREG je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z von Hippel-Lindauovo boleznijo, ki potrebujejo zdravljenje zaradi povezanega omejenega raka ledvičnih celic (RCC), hemangioblastomov osrednjega živčnega sistema (OŽS) ali nevroendokrinih tumorjev trebušne slinavke (pNET – pancreatic neuroendocrine tumours), in pri katerih lokalizirani posegi niso primerni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati zdravniki specialisti z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila WELIREG je 120 mg belzutifana (tri 40 mg tablete) enkrat na dan, vsak dan ob istem času.

Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega odmerka zdravila WELIREG lahko bolnik odmerek vzame čim prej isti dan. Redni dnevni odmerek je treba vzeti naslednji dan. Dodatnih tablet se ne sme vzeti, da bi nadomestili izpuščeni odmerek.

V primeru bruhanja kadar koli po jemanju zdravila WELIREG, naj bolnik ne vzame dodatnega odmerka. Naslednji odmerek mora vzeti naslednji dan.

Prilagoditve odmerka

Prilagoditve odmerka zdravila WELIREG zaradi neželenih učinkov so povzete v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočene prilagoditve odmerka

neželeni učinki	izrazitost*	prilagoditev odmerka
anemija (glejte poglavje 4.4)	3. stopnja (hemoglobin < 8 g/dl, < 4,9 mmol/l, < 80 g/l, indicirana transfuzija)	• zadržite do zmanjšanja na ≤ 2. stopnjo • znova začnite uporabljati v enakem ali manjšem odmerku (zmanjšajte za 40 mg); razmislite o ukinitvi, odvisno od izrazitosti in perzistentnosti anemije
	4. stopnja (življenjsko ogrožujoče posledice ali indicirano nujno ukrepanje)	• zadržite do zmanjšanja na ≤ 2. stopnjo • znova začnite uporabljati v manjšem odmerku (zmanjšajte za 40 mg) ali trajno ukinite po ponovitvi 4. stopnje
hipoksija (glejte poglavje 4.4)	asimptomatska 3. stopnje (zmanjšana nasičenost krvi s kisikom v mirovanju (npr. pulzni oksimeter < 88 % ali $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$))	• možnost nadaljevanja ali zadržanja, dokler se ne zmanjša na ≤ 2. stopnjo • znova začnite uporabljati v manjšem odmerku (zmanjšajte za 40 mg) ali ukinite, odvisno od izrazitosti in perzistentnosti hipoksije
	simptomatska 3. stopnje (zmanjšana nasičenost krvi s kisikom v mirovanju (npr. pulzni oksimeter < 88 % ali $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$))	• zadržite do zmanjšanja na ≤ 2. stopnjo • znova začnite z manjšim odmerkom (zmanjšajte za 40 mg) ali ukinite, odvisno od izrazitosti in perzistentnosti hipoksije
	4. stopnja (življenjsko ogrožujoča okvara dihalnih poti, potrebno je nujno ukrepanje (npr. traheotomija ali intubacija))	• trajno ukinite

neželeni učinki	izrazitost*	prilagoditev odmerka
drugi neželeni učinki (glejte poglavje 4.8)	3. stopnja	• zadržite odmerjanje do zmanjšanja na $\leq 2.$ stopnjo • razmislite o ponovni uporabi v manjšem odmerku (zmanjšajte za 40 mg), odvisno od izrazitosti in perzistentnosti • po ponovitvi 3. stopnje trajno ukinite
	4. stopnja	• trajno ukinite

*Na podlagi Terminološko poenotenih meril neželenih učinkov Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI CTCAE - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), verzija 5.0.

Posebne populacije bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic, vključno s končno odpovedjo ledvic, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Odmerka ni treba prilagoditi pri bolnikih z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin $\leq$ zgornji meji normalnih vrednosti (ZMN) in aspartat-aminotransferaza (AST) $>$ ZMN ali celokupni bilirubin $> 1-$ do 1,5-kratna ZMN in kakršna koli AST) ali z zmerno okvaro jeter (celokupni bilirubin v razponu od $> 1,5$ -kratne ZMN in ≤ 3 -kratne ZMN in kakršna koli AST ali Child-Pugh B). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter belzutifana niso raziskali (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1). Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo WELIREG je namenjeno za peroralno uporabo.

Tablete je treba pogoltniti cele in lahko se jih vzame s hrano ali brez nje. Tablet se ne sme deliti, drobiti ali žvečiti, saj ni znano, ali to vpliva na absorpcijo belzutifana.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost pri bolnicah s tumorji, povezanimi z VHL boleznijo (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Anemija

Pri bolnikih, ki so prejeli belzutifan v kliničnih študijah, so poročali o anemiji (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede anemije pred uvedbo belzutifana in periodično med zdravljenjem z njim. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi anemija 3. stopnje, je treba uporabo belzutifana zadržati, bolnike pa zdraviti v skladu s standardno medicinsko prakso, vključno z uvedbo zdravil za stimulacijo

eritropoeze (ESA – erythropoiesis-stimulating agent), dokler se anemija ne zmanjša na ≤ 2 . stopnjo (za več informacij glejte navodila za predpisovanje ESA). V primeru ponavljajoče se anemije 3. stopnje je treba zdravljenje z belzutifanom ukiniti. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi anemija 4. stopnje, je treba uporabo belzutifana zadržati, v primeru ponovitve anemije 4. stopnje pa je treba belzutifan trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Hipoksija

Pri bolnikih, ki so prejeli belzutifan v kliničnih študijah, so poročali o hipoksiji (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih je treba spremljati nasičenost krvi s kisikom s pulzno oksimetrijo pred uvedbo belzutifana in periodično med zdravljenjem z njim. Pri asimptomatski hipoksiji 3. stopnje je treba razmisliti o uvedbi dodatnega kisika ter pretehtati o nadaljevanju ali zadržanju zdravljenja. Če je bila uporaba belzutifana zadržana, ga je treba znova uvesti v manjšem odmerku. Pri bolnikih s simptomatsko hipoksijo 3. stopnje je treba uporabo belzutifana zadržati, hipoksijo pa je treba zdraviti in belzutifan znova uvesti v manjšem odmerku. Če se simptomatska hipoksija še ponavlja, je treba zdravljenje ukiniti. V primeru hipoksije 4. stopnje je treba zdravljenje trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Embrio-fetalna toksičnost: ženske v rodni dobi

Belzutifan lahko pri ljudeh povzroči embrio-fetalne poškodbe, vključno z izgubo ploda (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja z belzutifanom preveriti nosečnost.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z belzutifanom in vsaj še 1 teden po njegovem zadnjem odmerku uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo zaradi možnega tveganja za plod (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

Krvavitev v osrednjem živčnem sistemu pri bolnikih s hemangioblastomi v osrednjem živčnem sistemu, povezanimi z VHL boleznijo

Pri bolnikih s hemangioblastomi v osrednjem živčnem sistemu, povezanimi z VHL boleznijo, so opazili krvavitve v osrednjem živčnem sistemu, vključno s krvavitvijo s smrtnim izidom. Zdravniki morajo biti previdni glede simptomov ali znakov krvavitve v osrednjem živčnem sistemu pri bolnikih s hemangioblastomi v osrednjem živčnem sistemu, povezanimi z VHL boleznijo, ki se zdravijo z belzutifanom.

Informacije o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* in farmakogenomske študije kažejo, da se belzutifan presnavlja z UGT2B17 in CYP2C19 ter da belzutifan inducira CYP3A4 na način, ki je odvisen od koncentracije.

Učinki belzutifana na druga zdravila

Sočasna uporaba belzutifana s substrati CYP3A4, vključno s hormonskimi kontraceptivi, zmanjša koncentracijo substratov CYP3A4, kar pa lahko zmanjša učinkovitost teh substratov. Obseg tega zmanjšanja je lahko izrazitejši pri bolnikih, ki so dvojno, z UGT2B17 in CYP2C19, slabi presnavljalci (glejte poglavje 5.2). Izogibati se je treba sočasni uporabi belzutifana z občutljivimi substrati CYP3A4, pri katerih lahko že minimalno zmanjšanje koncentracije povzroči terapevtsko odpoved substrata. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, povečajte odmerek občutljivega substrata CYP3A4 skladno z njegovim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Sočasna uporaba belzutifana s hormonskimi kontraceptivi lahko povzroči neučinkovitost kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6) ali poveča vmesne krvavitve. Bolnicam, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, je treba svetovati, da naj uporabljajo alternativno, nehormonsko kontracepcijo ali naj njihov moški partner med zdravljenjem z belzutifanom uporablja kondom.

V klinični študiji se je med ponavljajočo uporabo 120 mg belzutifana na dan površina pod krivuljo (AUC – area under the curve) midazolama zmanjšala za 40 %. Ta učinek ustreza šibkemu induktorju CYP3A4. Belzutifan lahko zmerno inducira CYP3A4 pri bolnikih, ki imajo večjo izpostavljenost belzutifanu v plazmi (glejte poglavje 5.2).

Na podlagi podatkov *in vitro* se pri klinično pomembnih izpostavljenostih belzutifanu pričakuje, da ta zavira MATE- 2K, zaviranja MATE1 pa ni mogoče izključiti.

Belzutifan je induktor CYP2B6 in CYP2C8 *in vitro*. Raziskave *in vivo* niso bile izvedene. Sočasna uporaba z belzutifanom lahko povzroči klinično pomembno zmanjšanje koncentracije občutljivih substratov CYP2B6 in/ali CYP2C8 v plazmi.

Učinki drugih zdravil na belzutifan

Sočasna uporaba belzutifana z zaviralci UGT2B17 ali CYP2C19 poveča izpostavljenosti belzutifana v plazmi, kar lahko poveča pojavnost in resnost neželenih učinkov belzutifana. Bolnike je treba spremljati glede anemije in hipoksije ter odmerik belzutifana zmanjšati, kot je priporočeno.

Učinki močnih induktorjev CYP2C19 na izpostavljenost belzutifanu še niso raziskani.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja z belzutifanom preveriti nosečnost.

Belzutifan lahko povzroči embrio-fetalne poškodbe, vključno z izgubo ploda, če ga uporabimo pri nosečnici (glejte poglavji 4.4 in 5.3). Ženske v rodni dobi je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z belzutifanom in vsaj še 1 teden po njegovem zadnjem odmerku uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo. Uporaba belzutifana lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Bolnicam, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, je treba svetovati, da naj uporabljajo alternativno, nehormonsko kontracepcijo, ali naj njihov moški partner med zdravljenjem z belzutifanom uporablja kondom (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi belzutifana pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Rak ledvičnih celic

Belzutifana se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje bolnice zahteva zdravljenje z njim.

Tumorji, povezani z von Hippel-Lindauovo (VHL) boleznijo

Belzutifan je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Če se nosečnost pojavi med zdravljenjem z belzutifanom, je treba zdravljenje ukiniti.

Dojenje

Ni podatkov o prisotnosti belzutifana ali njegovih metabolitov v materinem mleku, njihovih učinkih na dojenega otroka ali na nastajanje mleka. Zaradi možnosti za resne neželene učinke pri dojenih otrocih je treba ženskam svetovati, naj med zdravljenjem z belzutifanom in še 1 teden po zadnjem odmerku ne dojijo.

Plodnost

Na podlagi ugotovitev pri živalih lahko belzutifan vpliva na plodnost moških in žensk v rodni dobi (glejte poglavje 5.3). Bolnike je treba seznaniti s tem možnim tveganjem. Reverzibilnost učinka na plodnost ni znana.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Belzutifan ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po uporabi belzutifana se lahko pojavita omotica in utrujenost (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler niso res prepričani, da zdravljenje z belzutifanom nanje ne vpliva neugodno.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost belzutifana so v kliničnih študijah ocenili pri 576 bolnikih z napredovalimi solidnimi tumorji in z omejenimi tumorji, povezanimi z VHL boleznijo, ki so bili zdravljeni s 120 mg belzutifana enkrat na dan. Mediano trajanje izpostavljenosti belzutifanu je bilo 9,2 meseca (v razponu od 0,1 do 55,4 meseca).

Najpogostejši neželeni učinki med zdravljenjem z belzutifanom so bili anemija (84,2 %), utrujenost (42,7 %), navzea (24,1 %), dispneja (21,4 %), omotica (17,9 %) in hipoksija (16,3 %).

Najpogostejša neželena učinka 3. ali 4. stopnje sta bila anemija (28,8 %) in hipoksija (12,2 %). Najpogostejši resni neželeni učinki so bili hipoksija (7,1 %), anemija (4,7 %) in dispneja (1,2 %).

Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba prekiniti uporabo belzutifana, so bili anemija (7,1 %), hipoksija (5,4 %), utrujenost (2,6 %), navzea (2,4 %), dispneja (1,7 %) in omotica (1,6 %). Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba zmanjšati odmerek belzutifana, so bili hipoksija (6,3 %), anemija (3,8 %) in utrujenost (1,7 %). Najpogostejši neželeni učinek, zaradi katerega je bilo treba prenehati zdravljenje z belzutifanom, je bila hipoksija (1,4 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali v združenem naboru podatkov o bolnikih, zdravljenih z belzutifanom (n = 576), ali o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg, so navedeni v preglednici 2. Ti učinki so prikazani po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10\,000$).

Preglednica 2: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z belzutifanom*

neželeni učinek zdravila	vse stopnje	3.-4. stopnja
bolezni krvi in limfatičnega sistema		
anemija [†]	zelo pogosti	zelo pogosti
bolezni živčevja		
omotica	zelo pogosti	-
bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
dispneja	zelo pogosti	pogosti
hipoksija	zelo pogosti	zelo pogosti
žilne bolezni		
krvavitev ^{‡#}	zelo pogosti	pogosti
bolezni prebavil		
navzea	zelo pogosti	občasni
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
utrujenost	zelo pogosti	pogosti
preiskave		
povečanje telesne mase	pogosti	pogosti

*K pogostnosti neželenih učinkov, ki so navedene v preglednici 2, je lahko prispevala osnovna bolezen.

[†]Anemija vključuje anemijo in znižanje hemoglobina.

[‡]Vključuje različne krvavitve iz različnih mest, ki niso navedene posamezno.

Izrazi za krvavitev, ki so se pojavili pri 5 ali več bolnikih, zdravljenih z belzutifanom, so bili: hematurija, hemoptiza, kontuzija in epistaksa (katere koli stopnje) ter hematurija (3.-4. stopnje).

[#]Vključuje krvavitev v osrednjem živčnem sistemu (opazili so smrtni primer) (glejte poglavje 4.4).

Opis izbranih neželenih učinkov

Anemija (glejte poglavje 4.4)

Anemija se je pojavila pri 83 % bolnikov z napredovalim rakom ledvičnih celic, ki so prejeli belzutifan, 32 % je imelo anemijo 3. stopnje in 0,5 % anemijo 4. stopnje. Mediani čas do pojava anemije je bil 29 dni (v razponu od 1 dneva do 27 mesecev). Od bolnikov z anemijo jih je 22 % prejelo samo transfuzijo, 20 % bolnikov je prejelo samo zdravila za stimulacijo eritropoeze (ESA), 14 % pa jih je prejelo transfuzijo in ESA. Mediano število odmerkov ESA, ki so jih prejeli bolniki, je bilo 6,5 (v razponu od 1 do 87). Bolniki so prejeli ESA na podlagi koncentracije hemoglobina in zdravnikove presoje (glejte poglavje 5.1).

Anemija se je pojavila pri 90,2 % bolnikov s tumorji, povezanimi z VHL boleznijo, ki so prejeli belzutifan, 11,5 % bolnikov je imelo anemijo 3. stopnje. Mediani čas do pojava primerov anemije vseh stopenj je bil 30 dni (v razponu od 1 dneva do 8 mesecev). Od bolnikov z anemijo jih je 1,8 % prejelo samo transfuzijo, 16,4 % samo ESA, 9,1 % bolnikov pa je prejelo transfuzijo in ESA. Mediano število odmerkov ESA, uporabljenih pri bolnikih, je bilo 5 (v razponu od 1 do 35). Bolniki so prejeli ESA na podlagi koncentracije hemoglobina in zdravnikove presoje (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih z izhodiščnimi koncentracijami hemoglobina < 12 g/dl se je pojavnost anemije 3. stopnje povečala z večjo izpostavljenostjo belzutifanu (glejte poglavje 4.4).

Hipoksija (glejte poglavje 4.4)

Hipoksija se je pojavila pri 15 % bolnikov z napredovalim rakom ledvičnih celic, ki so prejeli belzutifan, 10 % bolnikov je imelo hipoksijo 3. stopnje in 0,3 % bolnikov je imelo hipoksijo 4. stopnje. Od bolnikov s hipoksijo je bilo 70 % zdravljenih s kisikom. Mediani čas do pojava hipoksije je bil 31 dni (v razponu od 1 dneva do 21 mesecev).

O hipoksiji (3. stopnje) so poročali pri 1,6 % bolnikov s tumorji, povezanimi z VHL boleznijo, ki so prejeli belzutifan. Čas do pojava hipoksije je bil 56 dni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje belzutifana ni specifičnega zdravljenja. V primerih suma na preveliko odmerjanje, če je potrebno, zadržite uporabo belzutifana in uvedite podporno zdravljenje. Največji klinično raziskani odmerek belzutifana je celokupen dnevni odmerek 240 mg (120 mg dvakrat na dan ali 240 mg enkrat na dan). Med uporabo 120 mg dvakrat na dan se je pojavila hipoksija 3. stopnje in med uporabo 240 mg enkrat na dan se je pojavila trombocitopenija 4. stopnje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki). Oznaka ATC: L01XX74

Mehanizem delovanja

Belzutifan je zaviralec transkripcijskega faktorja, imenovanega ob hipoksiji inducirani faktor 2 alfa (HIF-2 α). Pri normalnih vrednostih kisika je HIF-2 α tarča razgradnje z beljakovino VHL. Okvara delovanja beljakovine VHL povzroči kopičenje HIF-2 α . Posledično se HIF-2 α prenese v jedro in uravnava izražanje genov, povezanih s celično proliferacijo, angiogenezo in rastjo tumorjev. Belzutifan se veže na HIF-2 α in pri pogojih hipoksije ali oslabljenega delovanja beljakovine VHL blokira interakcijo HIF-2 α -HIF-1 β , kar vodi v zmanjšanje transkripcije in izražanja tarčnih genov HIF-2 α .

Farmakodinamični učinki

Koncentracijo krožečega eritropoetina (EPO) v plazmi so pri bolnikih spremljali kot farmakodinamični označevalec zaviranja HIF-2 α . Ugotovili so, da se EPO zniža v odvisnosti od odmerka/izpostavljenosti in da pri izpostavljenostih, doseženih z odmerki nad 120 mg enkrat na dan, ta učinek doseže plato. Največja supresija EPO je bila dosežena po 2 tednih zaporednega odmerjanja belzutifana (povprečni odstotek zmanjšanja glede na izhodiščno vrednost je bil približno 60 %). Povprečna koncentracija EPO se je po 12 tednih zdravljenja postopoma vrnila na izhodiščno vrednost.

Pri priporočenem odmerku belzutifana (120 mg enkrat na dan) ni bilo klinično pomembnih učinkov na interval QTc.

Klinična učinkovitost

Klinična študija pri odraslih bolnikih z napredujočim rakom ledvičnih celic (RCC)

Učinkovitost belzutifana so ocenili v študiji LITESPARK-005, to je odprta, randomizirana, z učinkovino nadzorovana klinična študija 3. faze. V tej študiji so belzutifan primerjali z everolimusom pri 746 bolnikih z neoperabilnim, lokalno napredujočim ali metastatskim svetloceličnim rakom ledvičnih celic, ki je napredoval po uporabi zaviralcev kontrolnih točk PD-1/L1 in tarčnih zdravljenj proti receptorju VEGF, bodisi zaporedoma bodisi v kombinaciji. Bolniki so lahko prejeli do 3 predhodne sheme zdravljenja in so morali imeti merljivo bolezen po RECIST v1.1. V študijo niso

bili vključeni bolniki s hipoksijo, aktivnimi metastazami v osrednjem živčnem sistemu in bolniki s klinično pomembno srčno boleznijo. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 na prejemanje 120 mg belzutifana ali 10 mg everolimusa peroralno enkrat na dan. Randomizacija je bila stratificirana po kategorijah tveganja mednarodnega konzorcija baze podatkov o metastatskem raku ledvičnih celic (IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium) (ugodna kategorija v primerjavi s srednjo in v primerjavi s slabo) ter po številu predhodnih tarčnih zdravljenj proti receptorju VEGF (1 v primerjavi z 2-3).

Bolnike so radiološko ocenili v 9. tednu od datuma randomizacije, nato na 8 tednov do 49. tedna in nato na 12 tednov.

Med 746 bolniki v študiji LITESPARK-005 je 369 bolnikov prejelo dve ali več linij zdravljenja, ki so vključevale uporabo zaviralca PD-(L)1 in vsaj dve tarčni zdravljenji proti VEGF. Izhodiščne značilnosti teh bolnikov so bile: mediana starost 63 let (v razponu od 33 do 82 let), 40 % starih 65 let ali več, 11 % starih 75 let ali več, 79 % moških, 78 % belcev, 12 % Azijcev, 1 % črncev ali Afroameričanov, 42 % je imelo oceno zmogljivosti po ECOG lestvici 0 in 56 % je imelo oceno zmogljivosti po ECOG lestvici 1. Predhodne linije zdravljenja: 17 % bolnikov je imelo 2 predhodni liniji zdravljenja, 81 % je imelo 3 predhodne linije zdravljenja in 2 % je imelo 4 predhodne linije zdravljenja. Porazdelitev bolnikov po kategorijah tveganja IMDC je bila 22 % v ugodni kategoriji, 66 % v srednji in 12 % v slabi.

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival) ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR – blinded independent central review) na podlagi meril RECIST v1.1 in celokupno preživetje (OS – overall survival). Sekundarna merila izida učinkovitosti so vključevala objektivni delež odgovora (ORR – objective response rate) in trajanje odgovora (DOR – duration of response), ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST v1.1.

V vnaprej določeni vmesni analizi (mediani čas spremljanja 13,5 meseca [v razponu od 0,2 do 31,8 meseca]) je študija pri celotni populaciji pokazala statistično značilno izboljšanje PFS (HR: 0,75 [95 % IZ 0,63; 0,90], vrednost p 0,00077) in ORR (21,9 % v primerjavi s 3,5 %, vrednost p < 0,00001) pri bolnikih, randomiziranih na belzutifan, v primerjavi bolniki, randomiziranimi na everolimus.

Preglednica 3 povzema ključna merila učinkovitosti pri podskupini bolnikov, ki so prejeli dve ali več linij zdravljenja, v katere je bil vključen zaviralec PD-(L)1 in vsaj dve tarčni zdravljenji proti VEGF v študiji LITESPARK-005. Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) in celokupnega preživetja (OS) sta prikazani na slikah 1 in 2.

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti (ocena BICR) v študiji LITESPARK-005 pri bolnikih, ki so prejeli dve ali več linij zdravljenja, ki so vključevale zaviralec PD-(L)1 in vsaj dve tarčni zdravljenji proti VEGF

opazovani dogodek	belzutifan n = 187	everolimus n = 182
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)*		
število dogodkov, n (%)	127 (67,9 %)	130 (71,4 %)
mediana† PFS v mesecih (95 % IZ)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
razmerje ogroženosti‡ (95 % IZ)	0,73 (0,57; 0,94)	
celokupno preživetje (OS)¶		
število dogodkov, n (%)	128 (68,1 %)	125 (68,7 %)
mediana† OS v mesecih (95 % IZ)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
razmerje ogroženosti‡ (95 % IZ)	0,94 (0,74; 1,21)	
objektivni delež odgovora (ORR)* % (95 % IZ)	24,1 % (18,1; 30,8)	3,3 % (1,2; 7,0)
popolni odgovor, n (%)	5 (2,7 %)	0 (0 %)
delni odgovor, n (%)	40 (21,4 %)	6 (3,3 %)
trajanje odgovora*		
mediana v mesecih (razpon)	ND (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

* Na podlagi prve vnaprej določene vmesne analize (mediani čas spremljanja 13,5 meseca)

† Po Kaplan-Meierjevi ("product-limit") metodi za cenzurirane podatke

‡ Na podlagi Coxovega regresijskega modela

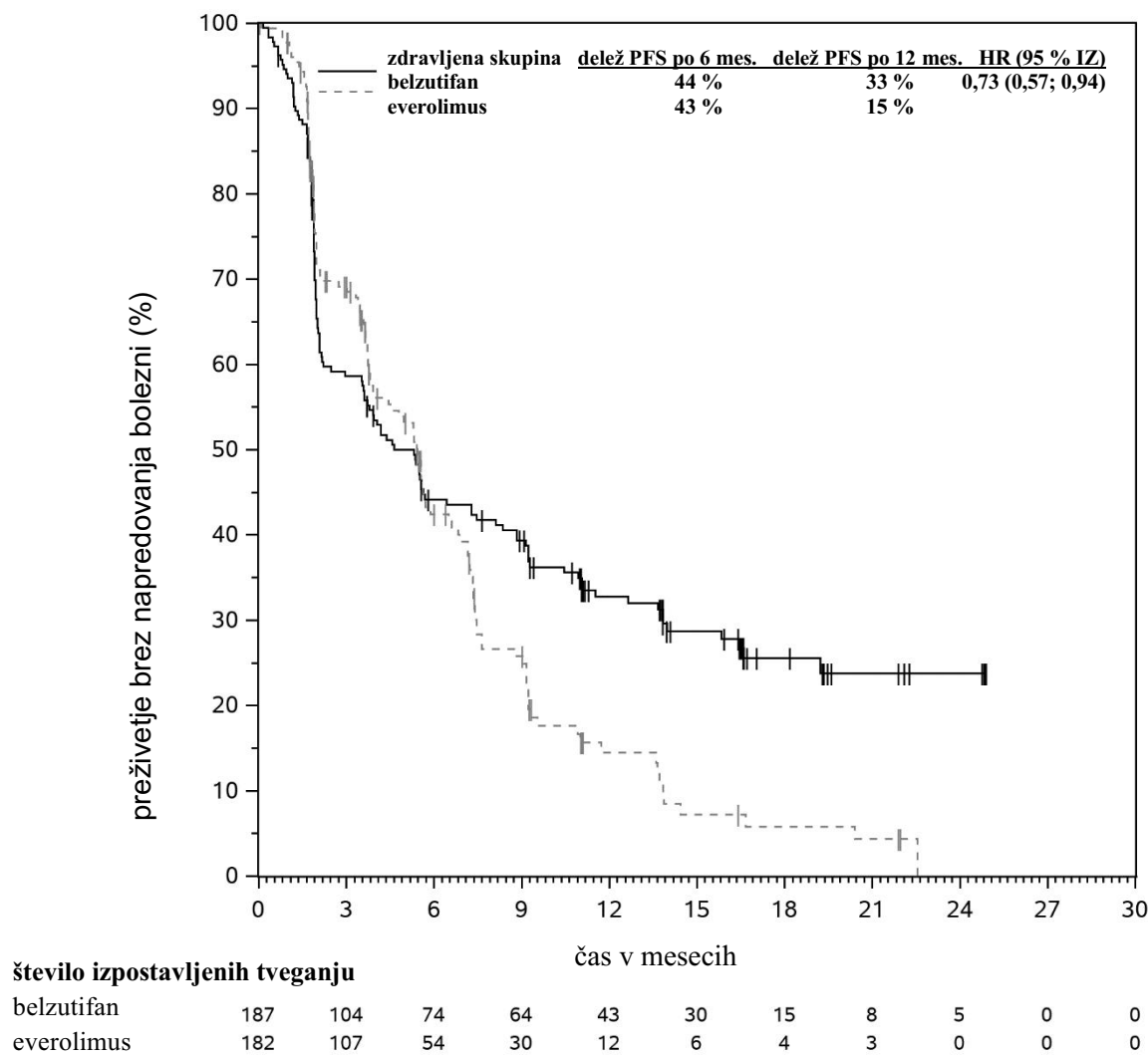
¶ Na podlagi končne analize (mediani čas spremljanja 19,6 meseca)

+ Označuje odgovor, ki še traja

ND = ni doseženo

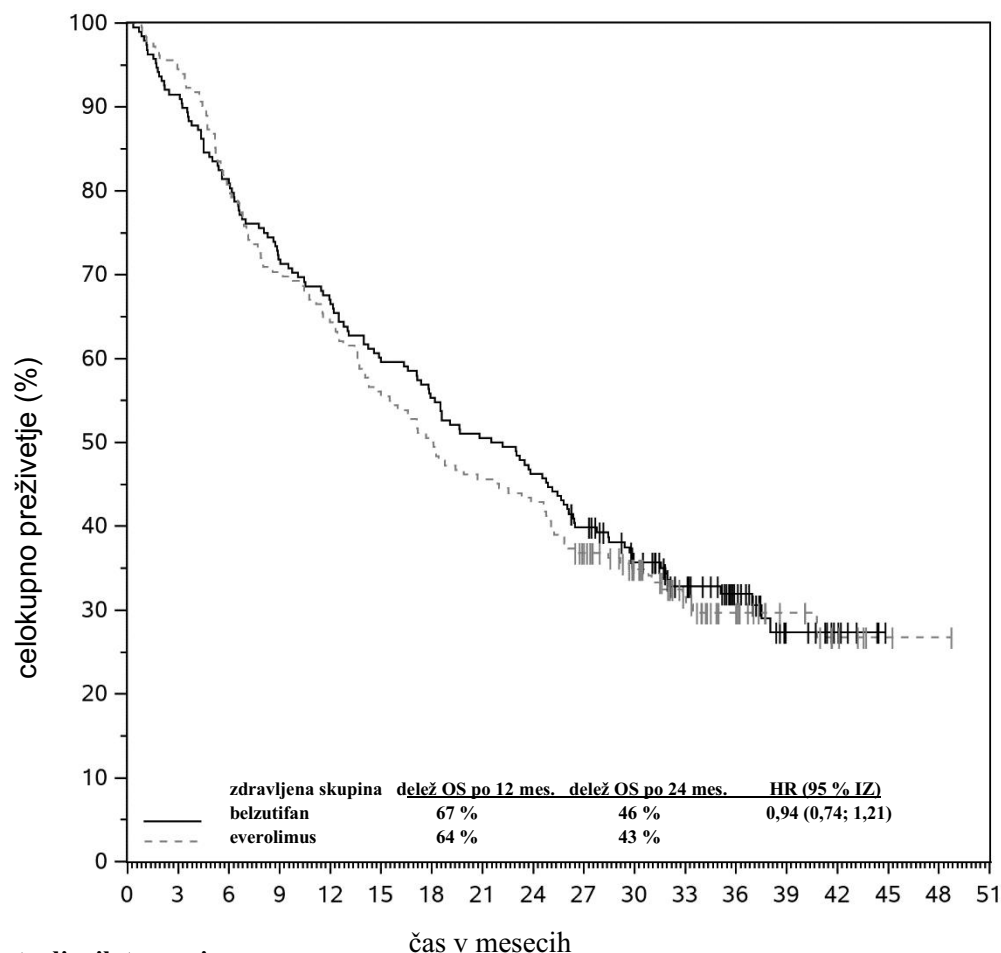
Mediani čas do odgovora (TTR – time to response) je bil v skupini z belzutifanom 3,7 meseca (v razponu od 1,7 do 16,6) in v skupini z everolimusom 3,0 meseca (v razponu od 1,8 do 5,4) (mediani čas spremljanja 13,5 meseca) v podskupini bolnikov, ki so prejeli eno ali več linij zdravljenja, ki so vključevale zaviralec PD-L(1) in vsaj dve tarčni zdravljenji proti VEGF v študiji LITESPARK-005.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni glede na zdravljeno skupino v študiji LITESPARK-005 pri bolnikih, ki so prejeli dve ali več linij zdravljenja, ki so vključevale zaviralec PD-(L)1 in vsaj dve tarčni zdravljenji proti VEGF*



* Mediani čas spremljanja 13,5 meseca

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji LITESPARK-005 pri bolnikih, ki so prejeli dve ali več linij zdravljenja, ki so vključevale zaviralec PD-(L)1 in vsaj dve tarčni zdravljenji proti VEGF*



število izpostavljenih tveganju

	čas v mesecih															
belzutifan	188	172	152	135	125	112	104	95	87	73	57	43	28	13	7	0
everolimus	182	172	146	128	117	101	92	83	78	64	49	34	22	12	6	2

* Mediani čas spremljanja 19,6 meseca

Klinična študija pri odraslih bolnikih s tumorji, povezanimi z von Hippel-Lindauovo (VHL) boleznijo
 Učinkovitost belzutifana so raziskali v študiji LITESPARK-004, to je odprta klinična študija 2. faze pri 61 bolnikih z VHL boleznijo, ki so imeli vsaj en merljiv solidni tumor (na podlagi meril RECIST v1.1), lokaliziran v ledvici, in niso potrebovali takojšnje operacije. Bolniki so lahko imeli tudi druge tumorje, povezane z VHL boleznijo, kot so hemangioblastomi osrednjega živčnega sistema in nevroendokrini tumorji trebušne slinavke. Bolniki so prejeli belzutifan v odmerku 120 mg enkrat na dan. Bolnike so radiološko ocenili približno 12 tednov po uvedbi zdravljenja in nato na 12 tednov. Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki so morali imeti oceno zmogljivosti po ECOG lestvici 0 ali 1. V študijo niso bili vključeni bolniki, ki so imeli kakršne koli dokaze o metastatski bolezni, bodisi raku ledvičnih celic ali drugih tumorjih, povezanih z VHL boleznijo, bolniki, ki so za zdravljenje tumorja potrebovali takojšnje kirurško ukrepanje, bolniki, pri katerih je bil v 4 tednih pred vključitvijo v študijo izveden kakršen koli večji kirurški poseg, bolniki, ki so imeli kakršen koli večji srčno-žilni dogodek v 6 mesecih pred uporabo raziskovanega zdravila, ali bolniki, ki so predhodno prejeli sistemska zdravljenja zaradi raka ledvičnih celic, povezanega z VHL boleznijo.

Med 61 bolniki, vključenimi v študijo LITESPARK-004, so bile populacijske značilnosti: mediana starost 41 let, 3,3 % starih 65 let ali več, 52,5 % moških, 90,2 % belcev, 82,0 % je imelo oceno zmogljivosti po ECOG lestvici 0 in 16,4 % je imelo oceno zmogljivosti po ECOG lestvici 1. Sedeminsedemdeset odstotkov bolnikov je imelo predhodne kirurške posege, povezane z rakom

ledvičnih celic. Drugi tumorji pri bolnikih, povezani z VHL boleznijo, so vključevali lezije trebušne slinavke (100,0 %), od teh je bilo 36,1 % nevroendokrinih tumorjev trebušne slinavke, hemangioblastome osrednjega živčnega sistema (82,0 %) in angiome mrežnice (19,7 %).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti za zdravljenje raka ledvičnih celic, povezanega z VHL boleznijo, je bil objektivni delež odgovora (ORR), merjen z radiološko oceno na podlagi RECIST v1.1, kot ga je ocenil centralni neodvisen odbor za pregled (IRC – independent review committee). Dodatna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila trajanje odgovora (DOR) in čas do odgovora (TTR). ORR in DOR pri drugih tumorjih, povezanih z VHL boleznijo, sta bila ocenjena kot sekundarna opazovana dogodka učinkovitosti.

Preglednica 4 povzema rezultate učinkovitosti pri tumorjih raka ledvičnih celic, povezanih z VHL boleznijo, v študiji LITESPARK-004 na podlagi vmesne analize z medianim časom spremljanja 49,7 meseca.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti pri tumorjih raka ledvičnih celic, povezanih z VHL boleznijo, v študiji LITESPARK-004

opazovani dogodek	belzutifan n = 61
objektivni delež odgovora (ORR)* % (95 % IZ)	67,2 % (54,0; 78,7)
popolni odgovor	11,5 %
delni odgovor	55,7 %
trajanje odgovora[†]	
mediana v mesecih (razpon)	ND (8,6+; 44,4+)
% s trajanjem ≥ 12 mesecev	100,0 %
čas do odgovora	
mediana v mesecih (razpon)	11,1 (2,7; 41,2)

Podatki o učinkovitosti z medianim časom spremljanja 49,7 meseca (datum zamejitve podatkov: 3. april 2023)

* Odgovor: najboljši objektivni odgovor, potrjen kot popolni odgovor ali delni odgovor

[†] Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen

+ Označuje odgovor, ki še traja

ND = ni doseženo

Opazovani dogodki učinkovitosti za zdravljenje drugih tumorjev, povezanih z VHL boleznijo, so vključevali ORR in DOR po oceni IRC z uporabo meril RECIST v1.1. Rezultati so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti belzutifana pri drugih tumorjih, povezanih z VHL boleznijo

	belzutifan n = 61	
opazovani dogodek	bolniki z ocenljivimi hemangioblastomi centralnega živčnega sistema n = 50	bolniki z ocenljivimi nevroendokrinimi tumorji trebušne slinavke n = 22
objektivni delež odgovora (ORR)* % (95 % IZ)	48 % (33,7; 62,6)	90,9 % (70,8; 98,9)
popolni odgovor	8,0 %	50,0 %
delni odgovor	40,0 %	40,9 %
trajanje odgovora[†]		
mediana v mesecih (razpon)	ND (0,0+; 47,5+)	ND (11,0+; 48,3+)
% s trajanjem ≥ 12 mesecev	95,5 %	100,0 %

Podatki o učinkovitosti z medianim časom spremljanja 49,7 meseca (datum zamejitve podatkov: 3. april 2023)

* Odgovor: najboljši objektivni odgovor kot potrjen popolni ali delni odgovor

† Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen

+ Označuje odgovor, ki še traja

ND = ni doseženo

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z belzutifanom za vse podskupine pediatrične populacije pri ledvičnih novotvorbah in pri VHL bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet". To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika belzutifana je pri zdravih preiskovancih in bolnikih s solidnimi tumorji, vključno z napredovalim rakom ledvičnih celic, podobna. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je pri bolnikih, zdravljenih s 120 mg belzutifana, v stanju dinamičnega ravnovesja (KV %) simulirana geometrična sredina $C_{\max}$ 1,5 µg/ml (46 %) in AUC_{0-24h} 20,8 µg•hr/ml (64 %). Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po približno 3 dneh.

Absorpcija

Po enkratnem peroralnem odmerku 120 mg belzutifana je bila največja koncentracija belzutifana v plazmi (mediana $T_{\max}$) dosežena pri 1 do 2 urah po odmerku.

Vpliv hrane

Zelo masten, visokokaloričen obrok je podaljšal čas do največje koncentracije belzutifana za približno 2 uri, vendar ni vplival na izpostavljenost (AUC). Po zaužitju zelo mastnega, visokokaloričnega obroka se je $C_{\max}$ zmerno zmanjšala za 24 %, vendar to ni bilo klinično pomembno. Zato se belzutifan lahko jemlje ne glede na hrano.

Porazdelitev

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je povprečni (KV%) volumen porazdelitve 120 l (28,5 %). Vezava belzutifana na beljakovine v plazmi je 45 %. Razmerje med koncentracijo belzutifana v krvi in plazmi je 0,88.

Biotransformacija

Belzutifan se presnovi predvsem z UGT2B17 in CYP2C19 ter v manjši meri s CYP3A4. Tako UGT2B17 kot CYP2C19 kažeta genetske polimorfizme (glejte "Posebne populacije bolnikov – Dvojno, z UGT2B17 in CYP2C19, slabi presnavljalci").

Ocena medsebojnega delovanja zdravil in vitro

Belzutifan je substrat UGT2B17, CYP2C19 in CYP3A4. Aktivni transport ni pomembna determinanta odstranjevanja belzutifana. Belzutifan ne zavira encimov CYP, encimov UGT ali prenašalcev, z izjemo MATE-2K in morda MATE1. Belzutifan ne inducira CYP1A2, inducira pa CYP2B6, CYP2C8 in CYP3A4 na način, odvisen od koncentracije (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je povprečni (KV %) očistek 5,89 l/uro (60,6 %) in povprečni eliminacijski razpolovni čas približno 14 ur.

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega belzutifana pri zdravih preiskovancih se je približno 49,6 % odmerka izločilo v urinu in 51,7 % v blatu (predvsem kot neaktivni presnovki). Približno 6 % odmerka se je pojavilo v urinu v obliki izvorne učinkovine.

Linearnost

Plazemska C_{max} in AUC sta se v razponu odmerkov od 40 mg do 120 mg povečevali sorazmerno.

Posebne populacije bolnikov

Okvara ledvic

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize belzutifana pri zdravih preiskovancih in bolnikih z rakom niso ugotovili klinično pomembnih razlik v povprečni izpostavljenosti belzutifanu med preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic in tistimi z blago ali zmerno okvaro ledvic (ocenjeno z oceno hitrosti glomerulne filtracije (eGFR – estimated glomerular filtration rate)). V namenski farmakokinetični študiji se je izpostavljenost belzutifanu (AUC_{0-INF}) pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic pred hemodializo zmanjšala za 6 % in po hemodializi povečala za 14 % (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize belzutifana pri zdravih preiskovancih in bolnikih z rakom niso ugotovili klinično pomembnih razlik v povprečni izpostavljenosti belzutifanu med preiskovanci z normalnim delovanjem jeter (celokupni bilirubin in $AST \leq ZMN$) in tistimi z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin $\leq ZMN$ in $AST > ZMN$ ali celokupni bilirubin > 1 - do 1,5-kratna ZMN in kakršna koli AST). V namenski farmakokinetični študiji se je izpostavljenost belzutifanu (AUC_{0-INF}) pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) povečala za 52 %. Bolnikov s hudo okvaro jeter niso proučevali (glejte poglavje 4.2).

Dvojno, z UGT2B17 in CYP2C19, slabi presnavljalci

Bolniki, ki so dvojno, z UGT2B17 in CYP2C19, slabi presnavljalci, imajo večjo izpostavljenost belzutifanu, kar lahko poveča pojavnost in izrazitost neželenih učinkov belzutifana, zato jih je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Belzutifan se presnovi predvsem z UGT2B17 in CYP2C19. Aktivnost teh encimov se med nosilci različnih genetskih različic razlikuje, kar lahko vpliva na koncentracije belzutifana. Slabi presnavljalci so posamezniki, za katere se smatra, da nimajo encimske aktivnosti. Pri bolnikih, ki so dvojno, z UGT2B17 in CYP2C19, slabi presnavljalci, je CYP3A4 lahko glavna pot izločanja. Približno 15 % belcev, 11 % Latinoameričanov, 6 % Afroameričanov, 38 % Južnoazijcev in 70 % Vzhodnoazijcev je slabih presnavljalcev z UGT2B17. Približno 2 % belcev, 1 % Latinoameričanov, 5 % Afroameričanov, 8 % Južnoazijcev in 13 % Vzhodnoazijcev je slabih presnavljalcev s CYP2C19. Približno 0,3 % belcev, 0,1 % Latinoameričanov, 0,3 % Afroameričanov, 3 % Južnoazijcev in 9 % Vzhodnoazijcev je dvojno slabih presnavljalcev z UGT2B17 in CYP2C19. V japonski populaciji je približna pričakovana pogostnost slabih presnavljalcev z UGT2B17 77 %, s CYP2C19 19 % in dvojnih z UGT2B17 in CYP2C19 15 %. V populaciji Združenih držav je približna pričakovana pogostnost slabih presnavljalcev z UGT2B17 16 %, s CYP2C19 3 % in dvojnih z UGT2B17 in CYP2C19 0,5 %. Ocena temelji na podlagi poročanega deleža prebivalstva ZDA, ki ga predstavljajo glavne rasne/etnične skupine.

Vpliv slabih presnavljalcev s CYP2C19 in UGT2B17 na izpostavljenost belzutifanu so ocenili v populacijski farmakokinetični analizi. Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela imajo ob priporočenem odmerku bolniki, ki so slabi presnavljalci s CYP2C19 predvideno 1,3-kratno izpostavljenost, bolniki, ki so slabi presnavljalci z UGT2B17 predvideno 2,7-kratno izpostavljenost, in bolniki, ki so dvojno, z UGT2B17 in CYP2C19, slabi presnavljalci, predvideno 3,3-kratno izpostavljenost (stanje dinamičnega ravnovesja AUC_{0-24hr}), v primerjavi s tipičnim referenčnim

bolnikom (izrazit presnavljalec z UGT2B17, izrazit/srednji presnavljalec s CYP2C19). Na podlagi analiz izpostavljenost-odgovor za učinkovitost in varnost ter profil koristi in tveganja prilagoditev odmerka ni potrebna.

Vpliv starosti, spola, etnične skupine, rase in telesne mase

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost (v razponu od 19 do 90 let), spol, etnična skupina, rasa in telesna masa (v razponu od 42,1 do 166 kg) nimajo klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko belzutifana. Možne so razlike v izpostavljenosti med rasami zaradi različnih pogostnosti presnovnih encimov (glejte "Posebne populacije bolnikov – Dvojno, z UGT2B17 in CYP2C19, slabi presnavljalci").

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

Študije peroralne toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri podganah in psih, ki so trajale do 3 mesece, so pokazale anemijo pri vseh odmerkih, tudi pri izpostavljenostih, nižjih od izpostavljenosti pri človeku. Čeprav je bila anemija reverzibilna, je to za ljudi pomembno.

Kancerogenost

Pri transgenih miših rasH2 je bila izvedena 26-tedenska študija kancerogenosti z belzutifanom v odmerkih do 600 mg/kg/dan, kar ustreza izpostavljenostim do 28-kratne izpostavljenosti pri človeku med uporabo odobrenega odmerka. Pri nobenem odmerku niso opazili z belzutifanom povezanih neoplastičnih sprememb in v študiji niso ugotovili kancerogenega tveganja.

Mutagenost

V preizkusu bakterijske mutagenosti in mikrojedrnem preizkusu *in vitro* belzutifan ni bil genotoksičen, prav tako ni bil genotoksičen v mikrojedrnem preizkusu na podganah *in vivo* pri 1,7-kratni izpostavljenosti pri človeku.

Reprodukтивna toksičnost

Študij plodnosti z belzutifanom niso izvedli. V 3-mesečni študiji toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri podganah so pri izpostavljenosti, manjši od izpostavljenosti pri človeku med uporabo priporočenega odmerka 120 mg na dan, opazili ireverzibilno atrofijo/degeneracijo testisov in oligospermijo. Pri psih niso opazili toksičnosti za testise do izpostavljenosti, ki je bila podobna izpostavljenosti pri človeku. V 3-mesečnih študijah toksičnosti na podganah in psih ni bilo ugotovljenih sprememb v reprodukivnih organih samic, vendar pa ima HIF-2 α funkcionalno vlogo v maternici med implantacijo zarodka in vzpostavitev brejosti pri miših. Zavrtje HIF-2 α zaradi izpostavljenosti belzutifanu lahko ovira implantacijo zarodka, to pa lahko poslabša plodnost samic. V študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah je uporaba belzutifana med organogenezo povzročila do 100 % embrio-fetalno smrtnost, zmanjšano telesno maso plodov ter nepravilnosti okostja pri plodih, in sicer pri izpostavljenostih, ki so bile podobne ali nižje od izpostavljenosti pri človeku med uporabo priporočenega odmerka 120 mg na dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro tablete

hipromeloza acetat sukcinat
mikrokristalna celuloza (E460)
manitol (E421)

premreženi natrijev karmelozat (E468)
silicijev dioksid, koloidni brezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

filmska obloga

polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
smukec (E553b)
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

aluminij/aluminij pretisni omoti

Pakiranje s 30 filmsko obloženimi tabletami.

Skupno pakiranje po 90 (3 pakiranja po 30) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1893/001

EU/1/24/1893/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila WELIREG na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki vodnika za zdravstvene delavce, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki izobraževalnega gradiva. Kartica za bolnico je vključena v pakiranje zdravila. Izobraževalna gradiva so namenjena informiranju o ustreznih ukrepih glede kontracepcije za preprečevanje nosečnosti pri bolnicah, ki se zdravijo z belzutifanom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v posamezni državi članici, v kateri se zdravilo WELIREG trži, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali in bolnice v rodni dobi, za katere se pričakuje, da bodo uporabljale to zdravilo, dostop do/prejmejo naslednja izobraževalna gradiva:

- Vodnik za zdravstvene delavce
- Kartica za bolnico

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce

Vodnik za zdravstvene delavce:

- Belzutifan lahko povzroči embrio-fetalne poškodbe, vključno z izgubo ploda, če ga uporabimo pri nosečnici.
- Belzutifan je kontraindiciran pri nosečnicah, ki se zdravijo zaradi tumorjev, povezanih z von Hippel-Lindaujevo (VHL) boleznijo.
- Belzutifana se med nosečnostjo ne sme uporabljati pri ženskah, ki se zdravijo zaradi raka ledvičnih celic, razen če klinično stanje zahteva zdravljenje z belzutifanom.
- Podrobnosti o tem, kako zmanjšati možno tveganje izpostavljenosti med nosečnostjo pri ženskah v rodni dobi temeljijo na naslednjem:
 - Pred začetkom zdravljenja z belzutifanom je treba opraviti test nosečnosti.
 - Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z belzutifanom in vsaj še 1 teden po zadnjem odmerku uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo.
 - Bolnicam razložite, da lahko belzutifan zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Zato je treba uporabljati nehormonsko kontracepcijo ali pa naj njihov moški partner uporablja kondom.
 - Bolnice v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja z belzutifanom seznani z možnim tveganjem za embrio-fetalne poškodbe ter ustreznimi ukrepi glede kontracepcije.
- Zdravljenje z belzutifanom je treba ukiniti, če bolnica načrtuje nosečnost ali se potrdi nosečnost.
- Kartica za bolnico je vključena v pakiranju zdravila. Zdravstveni delavci morajo vsako bolnico v rodni dobi pred začetkom zdravljenja seznani z namenom te kartice.

Kartica za bolnico:

- Nosečnice ne smejo uporabljati belzutifana, ker lahko uporaba belzutifana med nosečnostjo povzroči poškodbe ploda, vključno z izgubo ploda.
- Opis, kako zmanjšati možno tveganje izpostavljenosti med nosečnostjo, ki temelji na naslednjem:
 - Pred začetkom zdravljenja z belzutifanom je treba opraviti test nosečnosti.
 - Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z belzutifanom in vsaj še 1 teden po zadnjem odmerku uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo.
 - Belzutifan lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Zato je treba uporabljati nehormonsko kontracepcijo ali pa naj njihov moški partner uporablja kondom.
 - Če med zdravljenjem z belzutifanom zanosite, se takoj posvetujte z zdravnikom, ki vas zdravi.
- Kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal belzutifan.
- Ženskam v rodni dobi je treba naročiti, naj se med jemanjem belzutifana o kontracepciji posvetujejo s svojim zdravnikom.
- Bolnici naročite, naj za dodatne informacije o varnosti belzutifana prebere Navodilo za uporabo.

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI
POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti in varnosti belzutifana kot samostojnega zdravljenja za zdravljenje odraslih bolnikov z von Hippel-Lindauovo boleznijo, ki potrebujejo zdravljenje zaradi povezanega omejenega raka ledvičnih celic (RCC), hemangioblastomov osrednjega živčnega sistema (OŽS) ali nevroendokrinih tumorjev trebušne slinavke (pNET), pri katerih lokalizirani posegi niso primerni, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate potekajoče študije MK-6482-004, to je odprta študija II. faze z eno skupino za nadaljnjo raziskavo dolgoročne učinkovitosti in varnosti belzutifana za zdravljenje raka ledvičnih celic, povezanega z von-Hippel-Lindauovo boleznijo.	Q1 2027
Za potrditev učinkovitosti in varnosti belzutifana kot samostojnega zdravljenja za zdravljenje odraslih bolnikov z von Hippel-Lindauovo boleznijo, ki potrebujejo zdravljenje zaradi povezanega omejenega raka ledvičnih celic, hemangioblastomov osrednjega živčnega sistema ali nevroendokrinih tumorjev trebušne slinavke, pri katerih lokalizirani posegi niso primerni, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti podatke o učinkovitosti in varnosti najmanj 64 bolnikov z najmanj 24 mesečnim spremljanjem kohorte B1 za potekajočo študijo MK-6482-015, to je nenadzorovana študija II. faze za oceno učinkovitosti in varnosti belzutifana pri bolnikih s tumorji, povezanimi z von Hippel-Lindauovo boleznijo, ki imajo vsaj 1 merljiv tumor RCC, pNET ali feokromocitom/paragangliom (PPGL – pheochromocytomas and paragangliomas).	Q1 2027

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

WELIREG 40 mg filmsko obložene tablete
belzutifan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg belzutifana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1893/001 30 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

WELIREG 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA – VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM**

1. IME ZDRAVILA

WELIREG 40 mg filmsko obložene tablete
belzutifan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg belzutifana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

Skupno pakiranje: 90 (3 pakiranja po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1893/002 Skupno pakiranje: 90 (3 pakiranja po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

WELIREG 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA – BREZ MODREGA OKENCA****1. IME ZDRAVILA**

WELIREG 40 mg filmsko obložene tablete
belzutifan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg belzutifana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete
30 filmsko obloženih tablet
Sestavni del skupnega pakiranja, ni ga mogoče prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1893/002 Skupno pakiranje: 90 (3 pakiranja po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

WELIREG 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

WELIREG 40 mg tablete
belzutifan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

KARTICA ZA BOLNICO

Welireg ▼ (belzutifan)

- Če ste noseči, ne jemljite zdravila WELIREG za zdravljenje von Hippel-Lindauove bolezni.
- Če ste noseči in potrebujete zdravljenje proti raku ledvičnih celic, se o uporabi zdravila WELIREG posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo WELIREG lahko škoduje otroku in lahko povzroči splav. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravnik bo opravil test nosečnosti, preden boste začeli jemati zdravilo WELIREG.
- Med jemanjem zdravila WELIREG ne smete zanositi.

Kontracepcija

- Če ste ženska, ki bi lahko zanosila:
 - kontracepcijske metode, ki vsebujejo hormone – kot so kontracepcijske tablete, injekcije ali transdermalni obliži – morda ne bodo tako učinkovite med jemanjem zdravila WELIREG.
 - med jemanjem zdravila WELIREG in vsaj še 1 teden po zadnjem odmerku:
 - morate uporabljati učinkovito metodo nehormonske kontracepcije ali pa
 - mora vaš moški partner uporabljati kondom.
- Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom o kontracepcijskih metodah, ki bi lahko bile primerne za vas med jemanjem zdravila WELIREG.
- Takoj obvestite zdravnika, če zanosite ali menite, da ste med zdravljenjem morda zanosili.

Za več informacij preberite Navodilo za uporabo zdravila WELIREG, ki vsebuje informacije za bolnika.

Pomembno Kontaktni podatki

Ime zdravnika _____

Službena telefonska številka _____

Telefonska številka izven delovnega časa _____

Moje ime _____

[MSD logo]

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

WELIREG 40 mg filmsko obložene tablete belzutifan

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Pakiranje vsebuje tudi kartico za bolnika, namenjeno ženskam, ki bi lahko zanosile. Preberite jo, saj vsebuje pomembne podatke o varnosti, ki jih morate poznati pred in med zdravljenjem z zdravilom WELIREG.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo WELIREG in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo WELIREG
3. Kako jemati zdravilo WELIREG
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila WELIREG
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo WELIREG in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo WELIREG je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino belzutifan.

Zdravilo WELIREG uporabljamo za zdravljenje odraslih, ki imajo:

- raka ledvičnih celic s svetlocelično komponento, to je vrsta raka ledvic. To zdravilo se uporablja, če je rak po zdravljenju, ki je bilo usmerjeno proti imunskemu sistemu (zaviralec PD-1 ali PD-L1) in krvnim žilam raka (tarčno zdravilo proti vaskularnemu endotelijskemu rastnemu faktorju) napredoval (se je razširil).
- von Hippel-Lindauovo bolezen (VHL – von Hippel-Lindau) (genetska motnja, ki povzroča rast tumorjev in cist v določenih delih telesa) in potrebujejo zdravljenje zaradi raka ledvičnih celic, tumorjev v možganih in hrbtenjači, imenovanih hemangioblastomi osrednjega živčnega sistema, ali vrsto raka trebušne slinavke, imenovanega nevroendokrini tumor trebušne slinavke, in pri katerih operacija ali drugi lokalni posegi niso primerni.

Učinkovina v zdravilu WELIREG se imenuje belzutifan in blokira beljakovino, imenovano "ob hipoksiji inducirani faktor 2 alfa (HIF-2 α)". Ta beljakovina pomaga nadzorovati rast celic in krvnih žil, kar pa lahko vpliva na razvoj in širjenje tumorjev v telesu.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo WELIREG

Ne jemljite zdravila WELIREG

- če ste alergični na belzutifan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- če ste noseči in potrebujete zdravljenje zaradi von Hippel-Lindauove bolezni (glejte poglavje "Nosečnost").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila WELIREG se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z dihanjem
- če imate majhno število rdečih krvnih celic (anemijo)
- če imate von Hippel-Lindauovo bolezen in tumorje v možganih in hrbtenjači

Majhno število rdečih krvnih celic (anemija)

Zdravljenje z zdravilom WELIREG lahko povzroči anemijo (majhno število rdečih krvnih celic).

Obvestite zdravnika, če se pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:

- kratka sapa
- občutek utrujenosti
- omotica
- bleda koža

Zdravnik vas bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom WELIREG in med zdravljenjem spremljal glede anemije. Če se pojavi huda anemija, lahko zdravnik uvede zdravljenje z zdravili, ki spodbujajo nastajanje rdečih krvnih celic (zdravila za stimulacijo eritropoeze), in/ali transfuzijo krvi, zdravljenje z zdravilom WELIREG pa prekine, dokler anemija ne mine. Lahko pa zdravljenje z zdravilom WELIREG trajno ukine.

Znižana raven kisika v krvi (hipoksija)

Zdravljenje z zdravilom WELIREG lahko povzroči hipoksijo. Takoj obvestite zdravnika, če se pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:

- kratka sapa
- hitro bitje srca
- hitro dihanje
- modrikasto obarvanje kože okoli ust
- nezmožnost, da bi govorili v celih stavkih, ne da bi lovili sapo
- neobičajna utrujenost
- zmedenost

Zdravnik vas bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom WELIREG in med zdravljenjem z njim spremljal glede hipoksije. Če se pojavi huda hipoksija, lahko zdravnik uvede zdravljenje s kisikom ali zdravljenje z zdravilom WELIREG prekine. Zdravljenje z zdravilom WELIREG se bo znova začelo z manjšim odmerkom. Če se hipoksija ponovi, bo zdravnik ukinil zdravljenje z zdravilom WELIREG. V nekaterih primerih, če se pojavi zelo huda hipoksija, lahko zdravnik trajno ukine zdravljenje z zdravilom WELIREG.

Krvavitev v možganih in hrbtenjači (krvavitev v osrednjem živčnem sistemu)

Zdravljenje von Hippel-Lindauove bolezni z zdravilom WELIREG lahko povzroči krvavitev v možganih in hrbtenjači, če imate tumorje v možganih in/ali hrbtenjači. Takoj obvestite zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih simptomov:

- hud glavobol
- težave z vidom
- huda zaspanost

- huda šibkost na eni strani telesa
- nekoordinirani gibi mišic
- hude bolečine v vratu ali hrbtu
- izguba občutka za bolečino, temperaturo in dotik

Otroci in mladostniki

Zdravilo WELIREG ni priporočljivo za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let. Ni znano, ali je uporaba zdravila WELIREG pri teh bolnikih varna in učinkovita.

Druga zdravila in zdravilo WELIREG

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo WELIREG lahko namreč vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Prav tako lahko nekatera druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila WELIREG. Zdravilo WELIREG lahko vpliva na delovanje hormonskih kontraceptivov. Med jemanjem zdravila WELIREG in vsaj še 1 teden po njegovem zadnjem odmerku morate:

- uporabljati učinkovito metodo nehormonske kontracepcije ali pa
- mora vaš moški partner uporabljati kondom.

Nosečnost

Če ste noseči, ne jemljite zdravila WELIREG za zdravljenje von Hippel-Lindauove bolezni.

Če ste noseči in potrebujete zdravljenje proti raku ledvičnih celic, se o uporabi zdravila WELIREG posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo WELIREG lahko škoduje otroku in lahko povzroči splav. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravnik bo opravil test nosečnosti, preden boste začeli jemati zdravilo WELIREG.

Med jemanjem zdravila WELIREG ne smete zanositi.

Če ste ženska, ki bi lahko zanosila:

- kontracepcijske metode, ki vsebujejo hormone – kot so kontracepcijske tablete, injekcije ali transdermalni obliži – morda ne bodo tako učinkovite med jemanjem zdravila WELIREG.
- med jemanjem zdravila WELIREG in vsaj še 1 teden po zadnjem odmerku
 - morate uporabljati učinkovito metodo nehormonske kontracepcije ali pa
 - mora vaš moški partner uporabljati kondom.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom o kontracepcijskih metodah, ki bi lahko bile primerne za vas med jemanjem zdravila WELIREG.

Plodnost

Zdravilo WELIREG lahko pri moških in ženskah povzroči težave s plodnostjo, kar pa lahko vpliva na vašo zmožnost, da bi imeli otroke. Če vas to skrbi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Dojenje

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če dojite ali nameravate dojiti.

Ni znano, ali zdravilo WELIREG prehaja v materino mleko. Jemanje tega zdravila v obdobju dojenja lahko škoduje otroku. Skupaj z zdravnikom se morate odločiti, ali boste jemali zdravilo WELIREG ali boste dojili. Ne počnite obojega hkrati. Če želite začeti dojiti, z začetkom dojenja počakajte vsaj 1 teden po zadnjem odmerku zdravila WELIREG.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med jemanjem zdravila WELIREG ste lahko omotični ali utrujeni. Če se to zgodi, ne upravljajte vozil ali strojev, dokler omotica oziroma utrujenost ne mine.

Zdravilo WELIREG vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo WELIREG

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

- Priporočeni odmerek je 120 mg enkrat na dan. Vzemite tri 40-mg tablete enkrat na dan, vsak dan ob približno istem času.
- Če se med jemanjem zdravila WELIREG pojavijo določeni neželeni učinki, vam bo zdravnik morda zmanjšal odmerek, zdravljenje za krajši čas prekinil ali ga trajno ukinil (glejte poglavje 4).

Kako jemati zdravilo

Tablete pogoltnite cele. Tablet ne lomite. Ni znano, ali to zdravilo deluje, če tablete niso cele. Zdravilo WELIREG lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila WELIREG, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet, se za nasvet obrnite na zdravnika ali bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo WELIREG

Če ste izpustili odmerek zdravila WELIREG, vzemite izpuščen odmerek čim prej še isti dan. Svoj redni odmerek zdravila WELIREG vzemite naslednji dan.

Če po jemanju zdravila WELIREG bruhate, ne vzemite še enega odmerka. Svoj redni odmerek zdravila WELIREG vzemite naslednji dan.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo WELIREG lahko povzroči naslednje neželene učinke, ki so lahko resni (glejte poglavje 2):

- zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija) (zelo pogosto, pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
- znižana raven kisika v krvi (hipoksija) (zelo pogosto, pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
- težko dihanje (dispneja) (zelo pogosto, pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Obvestite zdravnika, če imate katerega koli od naslednjih simptomov:

- občutek utrujenosti
- bledo kožo
- kratko sapo
- težave z dihanjem
- bolečino v prsnem košu
- hitro bitje srca
- ali omotico

Morda boste potrebovali transfuzijo krvi, če imate prenizko število rdečih krvnih celic. Morda boste potrebovali dodaten kisik, če je vaša vrednost kisika v krvi prenizka.

Zdravnik bo pred in med zdravljenjem z zdravilom WELIREG opravil krvne preiskave, da bo preveril število rdečih krvnih celic in izmeril vrednost kisika v krvi.

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- občutek utrujenosti
- omotica
- občutek slabosti (občutek siljenja na bruhanje)
- krvavitev (vključno s krvavitvijo v možganih in hrbtenjači, če imate hemangioblastome osrednjega živčnega sistema, povezane z von Hippel-Lindaujevo boleznijo)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- povečanje telesne mase

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, obvestite zdravnika ali farmacevta.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila WELIREG

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če je pakiranje poškodovano ali kaže znake, da ga je že kdo odpiral.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo WELIREG

- * Učinkovina je belzutifan. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg belzutifana.
- * Druge sestavine zdravila so premreženi natrijev karmelozat (E468) (glejte "Zdravilo WELIREG vsebuje natrij" v poglavju 2), hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat (E470b), manitol (E421), mikrokristalna celuloza (E460) in koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551). Filmska obloga vsebuje indigotin (E132), makrogol (E1521), polivinilalkohol (E1203), smukec (E553b), titanov dioksid (E171).

Izgled zdravila WELIREG in vsebina pakiranja

Zdravilo WELIREG je modra, ovalna filmsko obložena tableta, ki ima na eni strani vtisnjeno oznako 177 in je brez oznak na drugi strani. Zdravilo WELIREG je na voljo v aluminij/aluminij pretisnih omotih. Eno pakiranje vsebuje 30 filmsko obloženih tablet. Eno skupno pakiranje vsebuje 90 (tri pakiranja po 30) filmsko obloženih tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}.

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet". To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.