

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

WELIREG 40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg belzutifan.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).
Blå, oval tablett, cirka 13 x 8 mm, präglad med "177" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Njurcellscancer (RCC)

WELIREG är indicerat som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med avancerad klarcellig njurcellscancer som progredierat efter minst två behandlingslinjer, inkluderande en PD-(L)1-hämmare och minst två VEGF-riktade behandlingar.

Tumörer associerade med von Hippel-Lindaus sjukdom (VHL)

WELIREG är indicerat som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med von Hippel-Lindaus sjukdom som behöver behandling för VHL-associerad lokaliserad njurcellscancer (RCC), hemangioblastom i centrala nervsystemet (CNS) eller neuroendokrina pankreastumörer (pNET) och för vilka lokala ingrepp inte är lämpliga.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen måste sättas in och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Rekommenderad dos av WELIREG är 120 mg belzutifan (tre 40 mg-tabletter) en gång dagligen, vid samma tidpunkt varje dag.

Behandlingen ges fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Missad dos

Om en dos WELIREG missas kan den tas så snart som möjligt samma dag. Den vanliga dagliga dosen ska återupptas nästa dag. Extra tabletter ska inte tas för att kompensera för den missade dosen.

Vid kräkning någon gång efter intag av WELIREG ska ingen ytterligare dos tas. Nästa dos ska tas nästa dag.

Dosjusteringar

Dosjusteringar för WELIREG vid biverkningar sammanfattas i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderade dosjusteringar

Biverkningar	Allvarlighetsgrad*	Dosjustering
Anemi (se avsnitt 4.4)	Grad 3 (hemoglobin < 8 g/dl, < 4,9 mmol/l, < 80 g/l, transfusion indicerad)	- Gör uppehåll tills anemin återgått till $\leq$ grad 2. - Återuppta behandlingen med samma eller minskad dos (minska med 40 mg); överväg att sätta ut behandlingen beroende på anemins svårighetsgrad och varaktighet.
	Grad 4 (livshotande konsekvenser eller akutbehandling indicerad)	- Gör uppehåll tills anemin återgått till $\leq$ grad 2. - Återuppta behandlingen med reducerad dos (minska med 40 mg) eller sätt ut behandlingen permanent vid återfall av grad 4.
Hypoxi (se avsnitt 4.4)	Asymtomatisk grad 3 (minskad syremättnad i vila [t ex pulsoximeter < 88 % eller PaO ₂ $\leq$ 55 mm Hg])	- Valfritt att fortsätta eller göra uppehåll tills hypoxin återgått till $\leq$ grad 2. - Återuppta behandlingen med reducerad dos (minska med 40 mg) eller sätt ut behandlingen ut beroende på hypoxins svårighetsgrad och varaktighet.
	Symtomatisk grad 3 (minskad syremättnad i vila [t.ex. pulsoximeter < 88 % eller PaO ₂ $\leq$ 55 mm Hg])	- Gör uppehåll tills hypoxin återgått till $\leq$ grad 2. - Återuppta behandlingen med reducerad dos (minska med 40 mg) eller sätt ut behandlingen beroende på hypoxins svårighetsgrad och varaktighet.
	Grad 4 (livshotande luftvägsförsämring, akut intervention krävs [t.ex. trakeotomi eller intubering])	Sätt ut behandlingen permanent.

Biverkningar	Allvarlighetsgrad*	Dosjustering
Övriga biverkningar (se avsnitt 4.8)	Grad 3	- Gör uppehåll tills biverkningen återgått till $\leq$ grad 2 - Överväg att återuppta behandlingen med reducerad dos (minska med 40 mg) beroende på svårighetsgrad och varaktighet - Sätt ut behandlingen permanent vid återfall av grad 3
	Grad 4	Sätt ut behandlingen permanent

* Baserat på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 5.0

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion inklusive terminal njursjukdom (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalbilirubin $\leq$ övre referensvärdet (upper limit of normal, ULN) och aspartataminotransferas (ASAT) $>$ ULN eller totalbilirubin > 1 till $1,5 \times$ ULN oavsett ASAT) eller måttligt nedsatt leverfunktion (totalbilirubin inom intervallet $>1,5$ till $\leq 3 \times$ ULN oavsett ASAT eller Child-Pugh B). Belzutifan har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för barn under 18 år har inte fastställts (se avsnitt 5.1). Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

WELIREG är avsett för oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela och kan tas med eller utan mat. Tabletterna ska inte delas, krossas eller tuggas eftersom det inte är känt om detta påverkar absorptionen av belzutifan.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet hos patienter med VHL-associerade tumörer (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Anemi

Anemi har rapporterats hos patienter som fått belzutifan i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på anemi innan behandling med belzutifan sätts in och regelbundet under behandlingen. För patienter som utvecklar anemi av grad 3 ska uppehåll i behandlingen med belzutifan göras och patienterna ska behandlas i enlighet med medicinsk praxis,

inklusive användning av erytropoesstimulerande medel (ESA) tills anemin har återgått till $\leq$ grad 2 (se förskrivarinformation för ESA för mer information). Vid återkommande anemi av grad 3 ska belzutifan sättas ut. För patienter som utvecklar anemi av grad 4 ska uppehåll göras i behandlingen med belzutifan och behandlingen ska sättas ut permanent vid recidiverande anemi av grad 4 (se avsnitt 4.2).

Hypoxi

Hypoxi har rapporterats hos patienter som fått belzutifan i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på syremättnad med pulsoximetri innan behandling med belzutifan inleds och regelbundet under behandlingen. Vid asymtomatisk hypoxi av grad 3 ska administrering av kompletterande syrgas och eventuellt uppehåll i behandlingen övervägas. Vid avbrott i behandlingen ska belzutifan återupptas med reducerad dos. Hos patienter med symtomatisk hypoxi av grad 3 ska uppehåll göras i behandlingen med belzutifan, hypoxin ska behandlas och belzutifan ska återupptas med reducerad dos. Om symtomatisk hypoxi fortsätter att återkomma ska behandlingen sättas ut. Vid hypoxi av grad 4 ska behandlingen sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Embryofetal toxicitet: fertila kvinnor

Belzutifan kan orsaka embryofetal skada, inklusive fosterförlust, hos människa (se avsnitt 4.6 och 5.3). Hos fertila kvinnor ska graviditetsstatus kontrolleras innan behandling med belzutifan inleds.

Fertila kvinnor ska använda högeffektiva preventivmetoder under behandling med belzutifan och i minst 1 vecka efter den sista dosen på grund av den potentiella risken för fostret (se avsnitt 4.5 och 4.6).

CNS-blödningar hos patienter med VHL-associerade hemangioblastom i CNS (CNS-HB)

CNS-blödningar, inklusive med dödligt utfall, har observerats hos patienter med VHL-associerade CNS-HB. Läkare ska ha uppsikt över symptom eller tecken på CNS-blödningar hos patienter med VHL-associerade CNS-HB som behandlas med belzutifan.

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier och farmakogenomiska studier tyder på att belzutifan metaboliseras via UGT2B17 och CYP2C19, och att belzutifan inducerar CYP3A4 på ett koncentrationsberoende sätt.

Belzutifans effekter på andra läkemedel

Samtidig administrering av belzutifan och CYP3A4-substrat, inklusive hormonella preventivmedel, minskar koncentrationen av CYP3A4-substraten, vilket kan minska effekten av dessa substrat. Magnituden av denna minskning kan vara mer uttalad hos patienter som är långsamma metaboliserare via både UGT2B17 och CYP2C19 (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av belzutifan och känsliga CYP3A4-substrat, för vilka minimal minskning av koncentrationen kan leda till terapivikt för substratet, ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska dosen av känsliga CYP3A4-substrat ökas i enlighet med substratets produktresumé.

Samtidig administrering av belzutifan och hormonella preventivmedel kan leda till otillräcklig preventiv effekt (se avsnitt 4.4 och 4.6) och ökning av genombrottsblödningar. Patienter som använder hormonella preventivmedel ska rekommenderas att använda en alternativ, icke-hormonell preventivmetod eller se till att deras manliga partner använder kondom under behandlingen med belzutifan.

I en klinisk studie resulterade upprepad administrering av belzutifan 120 mg en gång om dagen i att arean under kurvan (AUC) för midazolam minskade med 40 %, vilket överensstämmer med effekterna av en svag CYP3A4-inducerare. Belzutifan kan uppvisa måttlig CYP3A4-induktion hos patienter med högre exponering av belzutifan i plasma (se avsnitt 5.2).

Baserat på *in vitro*-data förväntas belzutifan hämma MATE-2K vid kliniskt relevanta exponeringar, och hämning av MATE1 kan inte uteslutas.

Belzutifan är en inducerare av CYP2B6 och CYP2C8 *in vitro*. Undersökningar *in vivo* har inte utförts. Samtidig administrering med belzutifan kan leda till kliniskt relevant minskning av plasmakoncentrationen hos känsliga CYP2B6- och/eller CYP2C8-substrat.

Andra läkemedels effekter på belzutifan

Samtidig administrering av belzutifan och hämmare av UGT2B17 eller CYP2C19 ökar exponeringen av belzutifan i plasma, vilket kan öka incidensen och svårighetsgraden av biverkningar av belzutifan. Patienter ska övervakas med avseende på anemi och hypoxi och belzutifandosen ska minskas enligt rekommendationerna.

Effekterna av starka CYP2C19-inducerare på exponeringen av belzutifan har ännu inte studerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor / preventivmedel hos män och kvinnor

Hos fertila kvinnor ska graviditetsstatus kontrolleras innan behandling med belzutifan inleds.

Belzutifan kan orsaka embryofetal skada, inklusive fosterförlust, om det administreras till en gravid kvinna (se avsnitt 4.4 och 5.3). Fertila kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret.

Fertila kvinnor ska använda ett högeffektivt preventivmedel under behandlingen med belzutifan och i minst 1 vecka efter den sista dosen. Användning av belzutifan kan minska effekten av hormonella preventivmedel. Patienter som använder hormonella preventivmedel ska rekommenderas att använda en alternativ, icke-hormonell preventivmetod eller se till att deras manliga partner använder kondom under behandling med belzutifan (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användning av belzutifan hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Njurcellscancer

Belzutifan ska inte användas under graviditet om inte det kliniska tillståndet hos kvinnan kräver behandling med belzutifan.

von Hippel-Lindau (VHL)-associerade tumörer

Belzutifan är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Om graviditet inträffar under behandling med belzutifan ska behandlingen sättas ut.

Amning

Det finns inga data avseende förekomsten av belzutifan eller dess metaboliter i bröstmjölks, dess effekter på det ammade barnet eller på mjölkproduktionen. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammade barn, ska kvinnor rekommenderas att inte amma under behandling med belzutifan och under 1 vecka efter den sista dosen.

Fertilitet

Baserat på fynd hos djur kan belzutifan försämra fertiliteten hos fertila män och kvinnor (se avsnitt 5.3). Patienter ska informeras om denna potentiella risk. Det är inte känt om effekten på fertiliteten är reversibel.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Belzutifan har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och trötthet kan förekomma efter användning av belzutifan (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska rådats att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän de är rimligen säkra på att behandlingen med belzutifan inte påverkar dem negativt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för belzutifan har utvärderats hos 576 patienter med avancerade solida tumörer och VHL-associerade lokaliserade tumörer som i kliniska studier behandlades med 120 mg belzutifan en gång dagligen. Mediantiden för exponering för belzutifan var 9,2 månader (intervall: 0,1 till 55,4 månader).

De vanligaste biverkningarna under behandling med belzutifan var anemi (84,2 %), trötthet (42,7 %), illamående (24,1 %), dyspné (21,4 %), yrsel (17,9 %) och hypoxi (16,3 %).

De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller 4 var anemi (28,8 %) och hypoxi (12,2 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna var hypoxi (7,1 %), anemi (4,7 %) och dyspné (1,2 %).

De vanligaste biverkningar som resulterade i dosavbrott av belzutifan var anemi (7,1 %), hypoxi (5,4 %), trötthet (2,6 %), illamående (2,4 %), dyspné (1,7 %) och yrsel (1,6 %). De vanligaste biverkningar som resulterade i dosreduktion av belzutifan var hypoxi (6,3 %), anemi (3,8 %) och trötthet (1,7 %). Den vanligaste biverkning som ledde till utsättning av belzutifan var hypoxi (1,4 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats i sammanslagna data för patienter som behandlats med belzutifan (n=576) eller som rapporterats efter marknadsintroduktion anges i tabell 2. Biverkningarna listas efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 2: Biverkningar hos patienter behandlade med belzutifan*

Biverkning	Alla grader	Grad 3-4
Blodet och lymfsystemet		
Anemi†	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Centrala och perifera nervsystemet		
Yrsel	Mycket vanliga	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Dyspné	Mycket vanliga	Vanliga
Hypoxi	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Blodkärl		
Blödning‡	Mycket vanliga	Vanliga
Magtarmkanalen		
Illamående	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Trötthet	Mycket vanliga	Vanliga
Undersökningar och provtagningar		
Viktökning	Vanliga	Vanliga

* Biverkningsfrekvenserna i tabell 2 kan innehålla bidrag från den underliggande sjukdomen.

† Anemi inkluderar anemi och minskat hemoglobin.

‡ Inkluderar olika blödningshändelser från olika ställen som inte listas separat.

Blödningstermer som förekom hos 5 eller fler patienter som behandlades med belzutifan var: hematuri, blodupphostning, kontusioner och epistaxis (alla grader), och hematuri (grad 3-4).

Inkluderar CNS-blödningar (ett fall med dödlig utgång observerades) (se avsnitt 4.4).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Anemi (se avsnitt 4.4)

Anemi förekom hos 83 % av patienterna med avancerad RCC som fick belzutifan. Trettiofyra procent hade anemi av grad 3 och 0,5 % hade anemi av grad 4. Mediantiden till debut för anemi var 29 dagar (intervall: 1 dag till 27 månader). Av patienterna med anemi fick 22 % enbart transfusioner, 20 % av patienterna fick enbart ESA och 14 % fick både transfusion och ESA. Medianantalet ESA-doser som administrerades till patienter var 6,5 (intervall: 1-87). Patienterna fick ESA baserat på hemoglobinnivåer och läkarens bedömning (se avsnitt 5.1).

Anemi förekom hos 90,2 % av patienterna med VHL-associerade tumörer som fick belzutifan, och 11,5 % av patienterna hade anemi av grad 3. Mediantiden till debut för anemihändelser av alla grader var 30 dagar (intervall: 1 dag till 8 månader). Av patienterna med anemi fick 1,8 % enbart transfusioner, 16,4 % fick enbart ESA och 9,1 % av patienterna fick både transfusion och ESA. Medianantalet ESA-doser som administrerades till patienterna var 5 (intervall: 1-35). Patienterna fick ESA baserat på hemoglobinnivåer och läkarens bedömning (se avsnitt 5.1).

Incidensen av anemi av grad 3 ökade med högre belzutifanexponering hos patienter med hemoglobinnivåer < 12 g/dl vid baslinjen (se avsnitt 4.4).

Hypoxi (se avsnitt 4.4)

Hypoxi förekom hos 15 % av patienterna med avancerad RCC som fick belzutifan. Tio procent av patienterna hade hypoxi av grad 3 och 0,3 % av patienterna hade hypoxi av grad 4. Av patienterna med hypoxi behandlades 70 % med syrgasbehandling. Mediantiden till debut av hypoxi var 31 dagar (intervall: 1 dag till 21 månader).

Hypoxi (grad 3) rapporterades hos 1,6 % av patienterna med VHL-associerade tumörer som fick belzutifan. Tiden till debut av hypoxi var 56 dagar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling för överdosering av belzutifan. Vid misstänkt överdosering ska behandlingen med belzutifan vid behov avbrytas och stödjande vård sättas in. Den högsta dos av belzutifan som studerades kliniskt var 240 mg totalt dagligen (120 mg två gånger dagligen eller 240 mg en gång dagligen). Hypoxi av grad 3 förekom vid 120 mg två gånger dagligen och trombocytopeni av grad 4 förekom vid 240 mg en gång dagligen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel. ATC-kod: L01XX74

Verkningsmekanism

Belzutifan är en hämmare av transkriptionsfaktorn hypoxi-inducerbar faktor 2 alfa (HIF-2 α). Vid normala syrenivåer är HIF-2 α måltavla för nedbrytning av VHL-protein. Försämring av VHL-proteinets funktion leder till ackumulering av HIF-2 α . Som ett resultat av detta translokeras HIF-2 α till cellkärnan och reglerar uttrycket av gener som är associerade med cellproliferation, angiogenes och tumörtillväxt. Belzutifan binder till HIF-2 α , och vid hypoxi eller nedsatt VHL-proteinfunktion blockerar belzutifan interaktionen mellan HIF-2 α och HIF-1 β , vilket leder till minskad transkription och uttryck av målgener för HIF-2 α .

Farmakodynamisk effekt

Cirkulerande nivåer av erytropoietin (EPO) i plasma övervakades hos patienter som en farmakodynamisk markör för HIF-2 α -hämmning. Minskningar av EPO observerades vara dos-/exponeringsberoende och en plåteffekt på minskningen visades vid exponeringar som uppnåddes med doser över 120 mg en gång dagligen. Den maximala EPO-hämningen inträffade efter dosering av belzutifan 2 veckor i följd (genomsnittlig procentuell minskning från baslinjen på cirka 60 %). Genomsnittliga EPO-nivåer återgick gradvis till utgångsvärden efter 12 veckors behandling.

Vid rekommenderad dos (120 mg en gång dagligen) av belzutifan sågs inga kliniskt relevanta effekter på QTc-intervallet.

Klinisk effekt

Klinisk studie på vuxna patienter med avancerad njurcellscancer (RCC)

Effekten av belzutifan utvärderades i LITESPARK-005, en öppen, randomiserad, aktivt kontrollerad klinisk studie i fas 3, där belzutifan jämfördes med everolimus hos 746 patienter med icke-resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad klarcellig RCC som hade progredierat efter behandling med PD-1/L1-checkpointhämmare och VEGF-receptorriktade behandlingar, antingen i sekvens eller i kombination. Patienterna kunde ha fått upp till 3 tidigare behandlingsregimer och måste ha mätbar sjukdom enligt RECIST v1.1. Studien exkluderade patienter med hypoxi, aktiva CNS-metastaser och kliniskt signifikant hjärtsjukdom. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få 120 mg belzutifan eller 10 mg everolimus peroralt en gång dagligen. Randomiseringen stratifierades efter riskkategori enligt International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) (låg risk jämfört med

intermediär risk jämfört med hög risk) och antal tidigare VEGF-receptorriktade behandlingar (1 jämfört med 2-3).

Patienterna utvärderades radiologiskt vecka 9 från randomiseringsdatum, därefter var 8:e vecka till och med vecka 49 och därefter var 12:e vecka.

Av de 746 patienterna i LITESPARK-005 hade 369 patienter fått två eller fler tidigare behandlingslinjer som inkluderade en PD-(L)1-hämmare och minst två VEGF-riktade behandlingar. Karakteristika vid studiestart för dessa patienter var: medianålder 63 år (intervall: 33 till 82 år), 40 % 65 år eller äldre, 11 % 75 år eller äldre, 79 % män, 78 % vita, 12 % asiater, 1 % svarta eller afroamerikaner, 42% ECOG-funktionsstatus 0 och 56 % ECOG-funktionsstatus 1. Tidigare behandlingslinjer: 17 % av patienterna hade fått 2, 81 % hade fått 3 och 2 % hade fått 4 tidigare behandlingslinjer. Fördelningen av patienterna i riskkategorier enligt IMDC var 22 % låg risk, 66 % intermediär risk och 12 % hög risk.

De primära effektmåten var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt BICR baserad på RECIST v1.1 och total överlevnad (OS). Sekundära effektmått inkluderade objektiv svarsfrekvens (ORR) och svarsduration (DOR) enligt BICR baserad på RECIST v1.1.

I den totala populationen visade studien statistiskt signifikanta förbättringar av PFS (HR: 0,75 [95 % KI 0,63; 0,90], p-värde 0,00077) och ORR (21,9 % jämfört med 3,5 %, p-värde < 0,00001) för patienter randomiserade till belzutifan jämfört med everolimus vid en förspecifierad interimanalys (median uppföljningstid på 13,5 månader [intervall: 0,2 till 31,8 månader]).

Tabell 3 sammanfattar viktiga effektmått i gruppen patienter som hade fått två eller fler tidigare behandlingslinjer som inkluderade en PD(L)1-hämmare och minst två VEGF-riktade behandlingar i LITESPARK-005. KM-kurvorna för PFS och OS visas i bild 1 och 2.

Tabell 3: Effektnätresultat (BICR-bedömning) i LITESPARK-005 för patienter som hade fått två eller fler tidigare behandlingslinjer som inkluderade en PD-(L)1-hämmare och minst två VEGF-riktade behandlingar

Effektmått	Belzutifan n=187	Everolimus n=182
PFS*		
Antal händelser, n (%)	127 (67,9 %)	130 (71,4 %)
Median† PFS i månader (95 % KI)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
Hazard ratio‡ (95 % KI)	0,73 (0,57; 0,94)	
OS†		
Antal händelser, n (%)	128 (68,1 %)	125 (68,7 %)
Median† OS i månader (95 % KI)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
Hazard ratio‡ (95 % KI)	0,94 (0,74; 1,21)	
ORR* % (95 % KI)	24,1 % (18,1; 30,8)	3,3 % (1,2; 7,0)
Komplett respons, n (%)	5 (2,7 %)	0 (0 %)
Partiell respons, n (%)	40 (21,4 %)	6 (3,3 %)
Svarsduration*		
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

* Baserat på första förspecifierade interimanalys (medianuppföljningstid 13,5 månader).

† Från product-limit (Kaplan-Meier)-metoden för censurerade data.

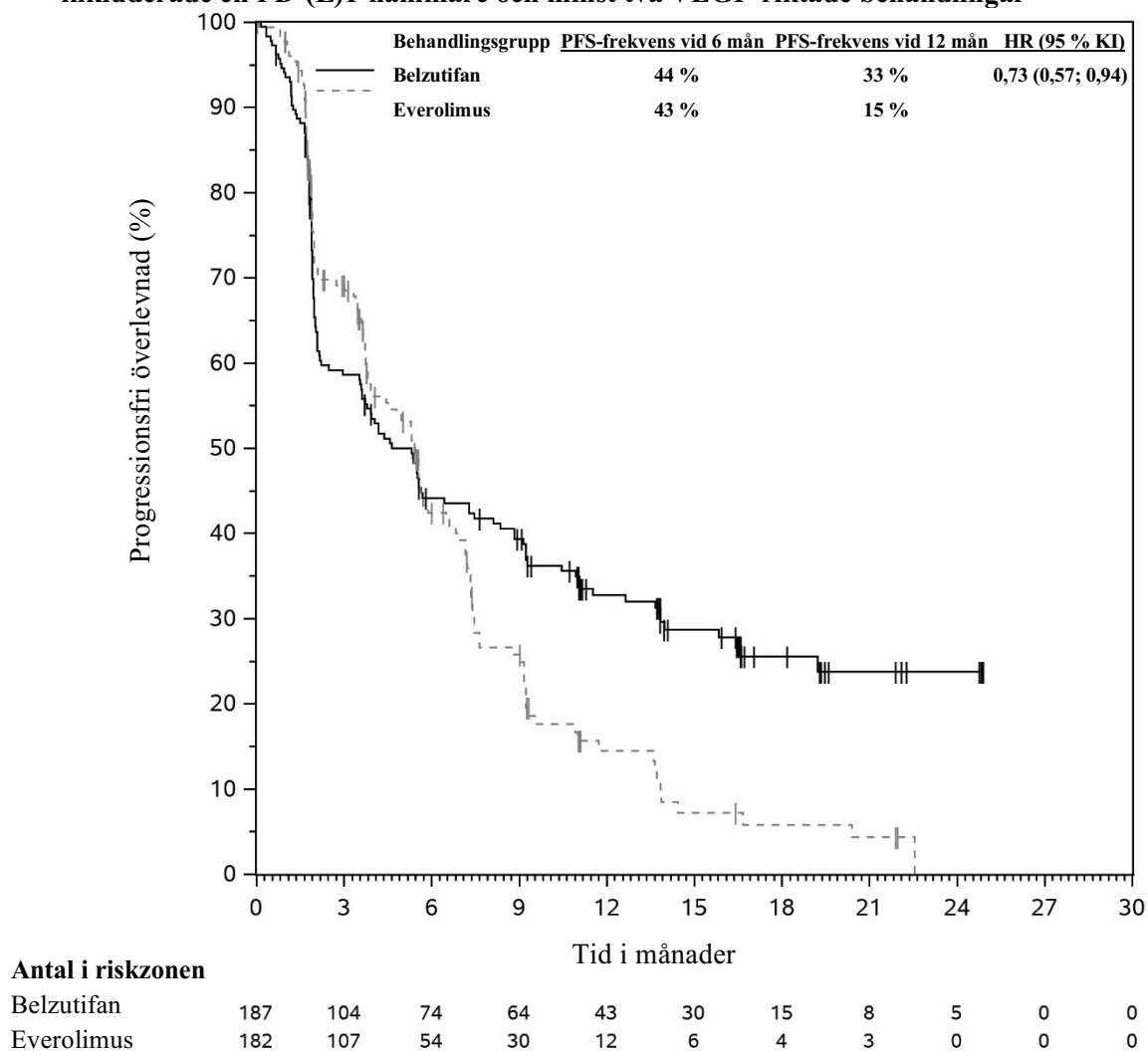
‡ Baserat på Cox-regressionsmodell.

¶ Baserat på slutlig analys (medianuppföljningstid på 19,6 månader)

+ Anger pågående svar

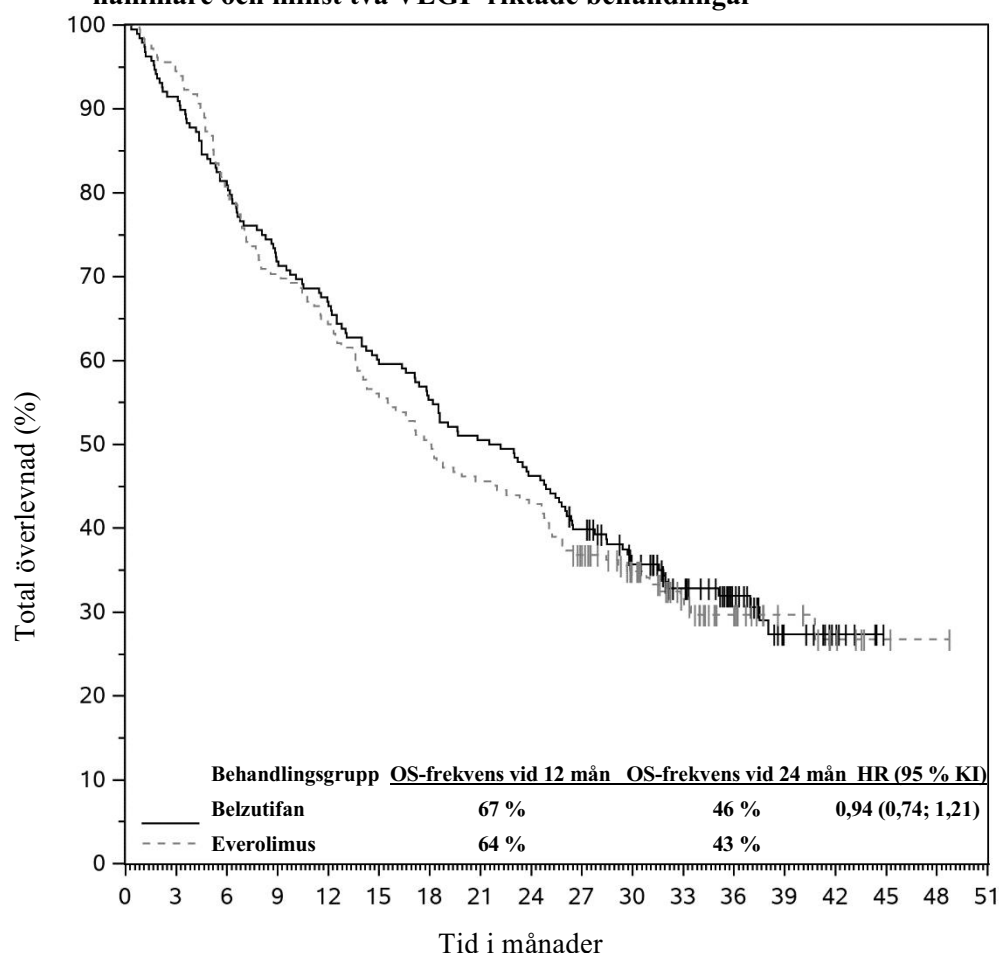
Mediantiden till respons (TTR) var 3,7 månader (intervall: 1,7-16,6) i belzutifangruppen och 3,0 månader (intervall: 1,8-5,4) i everolimusgruppen (median uppföljningstid på 13,5 månader) i gruppen med patienter som hade fått två eller fler tidigare behandlingslinjer som inkluderade en PD-(L)1-hämmare och minst två VEGF-riktade behandlingar i LITESPARK-005.

Bild 1: Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp i LITESPARK-005 för patienter som hade fått två eller fler tidigare behandlingslinjer som inkluderade en PD-(L)1-hämmare och minst två VEGF-riktade behandlingar*



* Medianuppföljningstid: 13,5 månader

Bild 2: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i LITESPARK-005 för patienter som hade fått två eller fler tidigare behandlingslinjer som inkluderade en PD-(L)1-hämmare och minst två VEGF-riktade behandlingar*



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

* Medianuppföljningstid: 19,6 månader

Klinisk studie på vuxna patienter med tumörer associerade med von Hippel-Lindaus sjukdom (VHL)
Effekten av belzutifan undersöktes i LITESPARK-004, en öppen klinisk fas 2-studie på 61 patienter med VHL-sjukdom som hade minst en mätbar solid tumör (enligt definitionen i RECIST v1.1) lokaliserad till njuren och som inte krävde omedelbar kirurgi. Patienterna kunde också ha andra VHL-associerade tumörer, såsom CNS-hemangioblastom och pNET. Patienterna fick belzutifan i dosen 120 mg en gång dagligen. Patienterna utvärderades radiologiskt cirka 12 veckor efter behandlingsstart och var 12:e vecka därefter. Behandlingen fortsatte fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienterna behövde ha en ECOG PS på 0 eller 1. Studien exkluderade patienter som hade tecken på metastaserad sjukdom, antingen RCC eller andra tumörer associerade med VHL, omedelbart behov av kirurgi för tumörbehandling, något större kirurgiskt ingrepp genomfört inom 4 veckor före rekrytering till studien, någon större kardiovaskulär händelse inom 6 månader före administrering av studieläkemedlet eller tidigare systemiska behandlingar för VHL-associerad RCC.

Karakteristika för de 61 patienter som rekryterades till LITESPARK-004 var: medianålder 41 år, 3,3 % var 65 år eller äldre, 52,5 % män, 90,2 % vita, 82,0 % hade en ECOG PS på 0 och 16,4 % hade en ECOG PS på 1. Sjuttiosju procent av patienterna hade tidigare genomgått kirurgiska ingrepp för RCC. Andra tumörer associerade med VHL hos patienterna inkluderade pankreaslesioner (100,0 %) varav 36,1 % var neuroendokrina pankreastumörer, CNS-hemangioblastom (82,0 %) och retinala angiom (19,7 %).

Det primära effektmåttet för behandling av VHL-associerad RCC var ORR mätt genom radiologisk bedömning baserad på RECIST v1.1, genomförd av en central oberoende granskningskommitté (IRC). Ytterligare effektmått inkluderade DOR och TTR. ORR och DOR vid andra VHL-associerade tumörer bedömdes som sekundära effektmått.

Tabell 4 sammanfattar effektsresultaten för VHL-associerade RCC-tumörer i LITESPARK-004, baserat på en interimsanalys med en medianuppföljningstid på 49,7 månader.

Tabell 4: Effektsresultat vid VHL-associerade RCC-tumörer i LITESPARK-004

Effektmått	Belzutifan n=61
ORR* % (95 % KI)	67,2 % (54,0; 78,7)
Komplett respons	11,5 %
Partiell respons	55,7 %
Responsduration[†]	
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (8,6+; 44,4+)
% med duration $\geq$ 12 månader	100,0 %
Tid till respons	
Median i månader (intervall)	11,1 (2,7; 41,2)

Effektdata med en medianuppföljning på 49,7 månader (brytpunkt 3 april 2023)

* Respons: Bästa objektiva svar som komplett respons eller partiell respons

[†] Baserat på Kaplan-Meier-skattningar

+ Indikerar pågående respons

Effektmått för behandling av andra VHL-associerade tumörer inkluderade ORR och DOR, enligt bedömning av IRC baserat på RECIST v1.1. Dessa resultat visas i tabell 5.

Tabell 5: Effektsresultat för belzutifan för andra VHL-associerade tumörer

	Belzutifan n=61	
Effektmått	Patienter med utvärderbara CNS- hemangioblastom n=50	Patienter med utvärderbara neuroendokrina pankreastumörer n=22
ORR* % (95 % KI)	48 % (33,7; 62,6)	90,9 % (70,8; 98,9)
Komplett respons	8,0 %	50,0 %
Partiell respons	40,0 %	40,9 %
Responsduration[†]		
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (0,0+; 47,5+)	Ej uppnådd (11,0+; 48,3+)
% med duration $\geq$ 12 månader	95,5 %	100,0 %

Effektdata med en medianuppföljning på 49,7 månader (brytpunkt 3 april 2023)

* Respons: Bästa objektiva svar som komplett respons eller partiell respons

[†] Baserat på Kaplan-Meier-skattningar

+ Indikerar pågående respons

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för belzutifan för alla grupper av den pediatrika populationen med renala neoplasier och VHL (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för belzutifan är likartad hos friska individer och patienter med solida tumörer, inklusive avancerad RCC. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys är det simulerade geometriska medelvärde vid steady state (CV%) $C_{\max}$ 1,5 mikrogram/ml (46 %) och AUC_{0-24h} är 20,8 mikrogram•tim/ml (64 %) hos patienter som behandlas med 120 mg belzutifan. Steady state uppnås efter cirka 3 dagar.

Absorption

Efter en oralt administrerad engångsdos på 120 mg belzutifan sågs maximala plasmakoncentrationer (median $T_{\max}$) av belzutifan 1 till 2 timmar efter dosering.

Inverkan av föda

En fett- och kaloririk måltid fördröjde maximal koncentration av belzutifan med cirka 2 timmar men hade ingen effekt på exponeringen (AUC). $C_{\max}$ minskade måttligt (med 24 %) efter intag av en fett- och kaloririk måltid, men detta var inte kliniskt betydelsefullt. Belzutifan kan därför tas utan hänsyn till föda.

Distribution

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen är genomsnittlig (CV%) distributionsvolym 120 l (28,5 %). Belzutifans plasmaproteinbindning är 45 %. Kvoten mellan belzutifankoncentrationen i blod och plasma är 0,88.

Metabolism

Belzutifan metaboliseras främst via UGT2B17 och CYP2C19 och i mindre utsträckning via CYP3A4. Både UGT2B17 och CYP2C19 uppvisar genetisk polymorfism (se ”Särskilda populationer – Långsamma metaboliserare via både UGT2B17 och CYP2C19”).

In vitro-bedömning av läkemedelsinteraktioner

Belzutifan är ett substrat för UGT2B17, CYP2C19 och CYP3A4. Aktiv transport är inte en viktig faktor för dispositionen av belzutifan. Belzutifan är inte en hämmare av CYP-enzym, UGT-enzym eller transportörer med undantag av MATE-2K och potentiellt MATE1. Belzutifan inducerar inte CYP1A2, men inducerar CYP2B6, CYP2C8 och CYP3A4 på ett koncentrationsberoende sätt (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen är genomsnittlig (CV%) clearance 5,89 l/timme (60,6 %) och genomsnittlig halveringstid i elimineringsfasen är cirka 14 timmar.

Efter oral administrering av radiomärkt belzutifan till friska individer utsöndrades cirka 49,6 % av dosen i urin och 51,7 % i feces (främst som inaktiva metaboliter). Cirka 6 % av dosen återfanns som modersubstans i urinen.

Linjäritet

$C_{\max}$ och AUC i plasma ökade proportionellt över ett dosintervall på 40 mg till 120 mg.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser av belzutifan hos friska personer och patienter med cancer observerades inga kliniskt signifikanta skillnader på genomsnittlig exponering av belzutifan mellan personer med normal njurfunktion och de med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion (bedömt baserat på uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR)). I en dedikerad farmakokinetisk studie minskade exponeringen av belzutifan (AUC_{0-INF}) med 6 % och ökade med 14 % hos patienter med terminal njursjukdom före respektive efter hemodialys (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser av belzutifan hos friska personer och patienter med cancer observerades inga kliniskt signifikanta skillnader på genomsnittlig exponering av belzutifan mellan personer med normal leverfunktion (totalbilirubin och ASAT $\leq$ ULN) och de med lätt nedsatt leverfunktion (totalbilirubin $\leq$ ULN och ASAT $>$ ULN eller totalbilirubin $>$ 1 till 1,5 x ULN oavsett ASAT). I en dedikerad farmakokinetisk studie ökade exponeringen av belzutifan (AUC_{0-INF}) med 52 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B). Patienter med svårt nedsatt leverfunktion har inte studerats (se avsnitt 4.2).

Långsamma metaboliserare via både UGT2B17 och CYP2C19

Exponeringen av belzutifan är högre hos patienter som är långsamma metaboliserare via både UGT2B17 och CYP2C19, vilket kan öka incidensen och svårighetsgraden av biverkningar av belzutifan. Dessa patienter ska därför övervakas noga (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Belzutifan metaboliseras främst via UGT2B17 och CYP2C19. Aktiviteten hos dessa enzymer varierar mellan individer som bär på olika genetiska varianter, vilket kan påverka belzutifankoncentrationerna. Långsamma metaboliserare är individer som anses sakna enzymaktivitet. Hos patienter som är långsamma metaboliserare för både UGT2B17 och CYP2C19 kan CYP3A4 vara en huvudsaklig elimineringsväg. Cirka 15 % av kaukasier, 11 % av latinamerikaner, 6 % av afroamerikaner, 38 % av sydasiater och 70 % av östasiater är långsamma metaboliserare via UGT2B17. Cirka 2 % av kaukasier, 1 % av latinamerikaner, 5 % av afroamerikaner, 8 % av sydasiater och 13 % av östasiater är långsamma metaboliserare via CYP2C19. Cirka 0,3 % av kaukasier, 0,1 % av latinamerikaner, 0,3 % av afroamerikaner, 3 % av sydasiater och 9 % av östasiater är långsamma metaboliserare via både UGT2B17 och CYP2C19. I den japanska populationen är den förväntade frekvensen av långsamma metaboliserare via UGT2B17, via CYP2C19 och via både UGT2B17 och CYP2C19 cirka 77 %, 19 % respektive 15 %. I den amerikanska populationen är förväntade frekvenser av långsamma metaboliserare via UGT2B17, via CYP2C19 och via både UGT2B17 och CYP2C19 cirka 16 %, 3 % respektive 0,5 %, baserat på den rapporterade andel av den amerikanska populationen som utgörs av större etniska grupper.

Påverkan av långsam metabolisering via CYP2C19 och UGT2B17 på belzutifanexponeringen bedömdes i en populationsfarmakokinetisk analys. Baserat på den populationsfarmakokinetiska modellen beräknas patienter som är långsamma metaboliserare via CYP2C19, via UGT2B17 eller via både UGT2B17 och CYP2C19 ha 1,3, 2,7 respektive 3,3 gånger högre exponering (AUC_{0-24h} vid steady-state) jämfört med en typisk referenspatient (snabb metaboliserare via UGT2B17, snabb/intermediär metaboliserare via CYP2C19) vid den rekommenderade dosen. Ingen dosjustering rekommenderas baserat på exponering-responsanalyser för effekt och säkerhet samt risk-nyttaprofilen.

Effekter av ålder, kön, etnicitet och kroppsvikt

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys har ålder (intervall: 19 till 90 år), kön, etnicitet och kroppsvikt (intervall: 42,1 till 166 kg) ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för belzutifan. Potentiella skillnader i exponering mellan etniska grupper är möjliga på grund av olika frekvenser av metaboliserande enzymer (se "Särskilda populationer – Långsamma metaboliserare via både UGT2B17 och CYP2C19").

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

Orala toxicitetsstudier med upprepade doser på råtta och hund i upp till 3 månader visade anemi vid alla doser, även vid exponeringsnivåer som var lägre än exponeringsnivåerna hos människa. Även om anemin var reversibel är detta relevant för människor.

Karcinogenes

En 26-veckors karcinogenicitetsstudie på transgena rasH2-möss har genomförts med belzutifan vid doser upp till 600 mg/kg/dag, vilket motsvarar upp till 28 gånger högre exponeringar än vid den godkända doseringen hos människa. Inga neoplastiska fynd relaterat till belzutifan observerades vid någon dosnivå och ingen karcinogen risk identifierades i studien.

Mutagenes

Belzutifan var inte gentoxiskt i *in vitro*-analyser av bakteriell mutagenes och mikrokärnor, och en *in vivo*-analys av mikrokärnor på råtta vid 1,7 gånger exponeringen hos människa.

Reproduktionstoxicitet

Inga fertilitetsstudier med belzutifan har utförts. I den 3 månader långa toxicitetsstudien med upprepade dosering på råtta observerades irreversibel testikelatrofi/-degenerering och oligospermi vid exponeringar som var lägre än exponeringen hos människa vid den rekommenderade dosen 120 mg dagligen. Ingen testikeltoxicitet observerades hos hund upp till en exponering som liknade exponeringen hos människa. I 3-månaders toxicitetsstudier sågs inga fynd i kvinnliga reproduktionsorgan hos varken råtta eller hund, men HIF-2 α har en funktionell roll i livmodern under embryoimplantation och etablering av dräktighet hos möss. Hämning av HIF-2 α genom exponering för belzutifan har potential att störa embryoimplantationen vilket leder till nedsatt fertilitet hos honor. I en embryofetal utvecklingsstudie på råtta orsakade administrering av belzutifan under organogenesen embryofetal dödlighet på upp till 100 %, minskad kroppsvikt hos fostren och skelettavvikelse hos fostren vid exponeringar som liknade eller var lägre än exponeringen hos människa vid den rekommenderade dosen 120 mg dagligen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Hypromellosesuccinat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Mannitol (E421)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Talk (E553B)
Indigokarmin aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium-blister.

Förpackning innehållande 30 filmdragerade tabletter.

Flerpack innehållande 90 (3 förpackningar om 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1893/001

EU/1/24/1893/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE
EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING
AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER
EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR
VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lansering av WELIREG måste innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) i varje medlemsstat komma överens med nationell behörig myndighet om innehåll och format av guiden för sjukvårdspersonal, inklusive medium för kommunikation, distributionsväg och andra aspekter av verktygen för säkerhetsrådgivning. Patientkortet är inkluderat i förpackningen.

Verktygen för säkerhetsrådgivning ämnar att informera om lämpliga preventiva åtgärder för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter som behandlas med belzutifan.

MAH ska säkerställa att all sjukvårdspersonal och alla kvinnliga patienter i fertil ålder som förväntas förskriva eller använda WELIREG, i varje medlemsstat där WELIREG marknadsförs, har tillgång till/får följande utbildningspaket:

- Guide för sjukvårdspersonal
- Patientkort

Utbildningsmaterial för sjukvårdspersonal:

- Produktresumé
- Guide för sjukvårdspersonal

Guide för sjukvårdspersonal:

- Belzutifan kan orsaka embryofetal skada, inklusive förlust av fostret, när det administreras till gravida kvinnor.
- Belzutifan är kontraindicerat hos gravida kvinnor som behandlas för tumörer relaterade till von Hippel-Lindaus sjukdom.
- Belzutifan ska inte användas under graviditet hos kvinnor som behandlas för njurcellscancer, om inte det kliniska tillståndet kräver behandling med belzutifan.
- Detaljer för hur den potentiella exponeringsrisken kan minskas under graviditet för kvinnor i fertil ålder baseras på följande:
 - Ett graviditetstest ska tas innan behandling med belzutifan påbörjas.
 - Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmetoder under behandling med belzutifan och i minst 1 vecka efter den sista dosen.
 - Förklara för patienten att belzutifan kan minska effekten hos hormonella preventivmedel. Därför ska en icke-hormonell preventivmetod användas, eller så ska den manliga partnern använda kondom.
 - Den kvinnliga patienten i fertil ålder ska informeras om den potentiella risken för embryofetal skada och om lämpliga preventivmetoder innan behandlingen med belzutifan påbörjas.
- Behov att avbryta behandling med belzutifan om en graviditet planeras eller upptäcks.
- Ett patientkort är inkluderat i förpackningen. Sjukvårdspersonal ska innan behandlingen påbörjas informera varje kvinnlig patient i fertil ålder om syftet med patientkortet.

Patientkort:

- Belzutifan ska inte användas av gravida kvinnor eftersom användning av belzutifan kan orsaka fosterskador, inklusive förlust av foster, när det används under graviditet.
- Språk som beskriver hur den potentiella risken vid exponering under graviditet kan minskas baseras på följande:
 - Ett graviditetstest ska utföras innan behandling med belzutifan påbörjas.
 - Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under pågående behandling med belzutifan och i minst 1 vecka efter den sista dosen.
 - Belzutifan kan minska effekten av hormonella preventivmedel. Därför ska en icke-hormonell preventivmetod användas, eller så ska den manliga partnern använda kondom.
 - Kontakta den behandlande läkaren omedelbart om en graviditet uppstår under behandling med belzutifan.
- Kontaktinformation till förskrivaren av belzutifan.
- Kvinnor i fertil ålder ska instrueras att prata med sjukvårdspersonal angående preventivmetod under behandling med belzutifan.
- Instruera patienten att se bipacksedeln för ytterligare information om säkerhet för belzutifan.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att bekräfta effekt och säkerhet av belzutifan som monoterapi som behandling av vuxna patienter med von Hippel-Lundaus sjukdom som kräver behandling för associerad, lokaliserad njurcellscancer (RCC), hemangioblastom i centrala nervsystemet (CNS), eller neuroendokrina pankreastumörer (pNET), för vilka lokal behandling inte är lämplig, ska MAH skicka in de finala resultaten för den pågående studien MK-6482-004, en öppen, enarmad fas II-studie för att ytterligare utreda den långsiktiga effekten och säkerheten av belzutifan för behandling av von Hippel-Lindau-associerad njurcellscancer.	Q1 2027
För att bekräfta effekt och säkerhet av belzutifan som monoterapi som behandling av vuxna patienter med von Hippel-Lindaus sjukdom som kräver behandling för associerad, lokaliserad RCC, CNS-hemangioblastom eller pNET, för vilka lokal behandling inte är lämplig, ska MAH skicka in effekt- och säkerhetsdata från minst 64 patienter med minst 24 månaders uppföljningsdata från kohort B1 i den pågående studien MK-6482-015, en icke kontrollerad fas II-studie för att utvärdera effekt och säkerhet för belzutifan hos patienter med von Hippel-Lindau-associerade tumörer som har minst 1 mätbar RCC, pNET eller feokromocytom/paragangliom (PPGL) tumör.	Q1 2027

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

WELIREG 40 mg filmdragerade tabletter
belzutifan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg belzutifan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

WELIREG 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG FÖR FLERPACK – INKLUSIVE BLUE BOX**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

WELIREG 40 mg filmdragerade tabletter
belzutifan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg belzutifan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

Flerpack: 90 (3 förpackningar om 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1893/002 Flerpack: 90 (3 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

WELIREG 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG I FLERPACK – UTAN BLUE BOX****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

WELIREG 40 mg filmdragerade tabletter
belzutifan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg belzutifan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
Del av flerpack, får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1893/002 Flerpack: 90 (3 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

WELIREG 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

WELIREG 40 mg tabletter
belzutifan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

PATIENTKORT

Welireg ▼ (belzutifan)

- Ta inte WELIREG för von Hippel-Lindaus sjukdom om du är gravid.
- Om du är gravid och behöver behandling för njurcellscancer, prata med din läkare om användning av WELIREG.
- WELIREG kan skada fostret och orsaka missfall. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli gravid, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.
- Du kommer att få göra ett graviditetstest innan du börjar ta WELIREG.
- Du ska inte bli gravid medan du tar WELIREG.

Preventivmedel

- Om du är en kvinna som kan bli gravid:
 - Preventivmedel som innehåller hormoner, såsom p-piller, p-sprutor eller p-plåster kan fungera sämre medan du tar WELIREG.
 - Medan du tar WELIREG och i minst en vecka efter din sista dos ska du:
 - Använda ett effektivt icke-hormonellt preventivmedel eller
 - Se till att din manliga partner använder kondom.
- Prata med din läkare eller apotekspersonal om preventivmedel som kan passa för dig medan du tar WELIREG.
- Berätta omedelbart för din läkare om du blir gravid eller tror att du kan ha blivit gravid under behandlingen.

För mer information, se bipacksedeln för WELIREG som innehåller information för patienten.

Viktig kontaktinformation

Läkarens namn _____

Telefon kontorstid _____

Telefon efter kontorstid _____

Mitt namn _____

[MSD logo]

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

WELIREG 40 mg filmdragerade tabletter belzutifan

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Denna förpackning innehåller även ett patientkort avsett för kvinnor som kan bli gravida. Vänligen läs detta, eftersom det innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till innan och under din behandling med WELIREG.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad WELIREG är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar WELIREG
3. Hur du tar WELIREG
4. Eventuella biverkningar
5. Hur WELIREG ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad WELIREG är och vad det används för

WELIREG är ett läkemedel mot cancer som innehåller den aktiva substansen belzutifan. WELIREG används för att behandla vuxna med:

- njurcellscancer med klarcellskomponent, en sorts njurcancer. WELIREG används när canceren har spridit sig efter att du fått behandlingar riktade mot immunsystemet (PD-1- eller PD-L1-hämmare) och cancerens blodkärl (behandling riktad mot VEGF).
- von Hippel-Lindaus sjukdom (VHL) (ett genetiskt tillstånd som orsakar tillväxt av tumörer och cystor i vissa delar av kroppen) som behöver behandling för njurcellscancer, tumörer i hjärnan och ryggmärgen som kallas hemangioblastom i centrala nervsystemet eller en typ av bukspottkörtelcancer som kallas neuroendokrin tumör i bukspottkörteln. WELIREG används när kirurgi eller andra lokala behandlingar inte är lämpliga.

Den aktiva substansen i WELIREG, belzutifan, blockerar ett protein som kallas hypoxi-inducerbar faktor 2 alfa (HIF-2 α). Detta protein hjälper till att kontrollera hur celler och blodkärl växer, vilket kan spela en roll i bildning och spridning av tumörer i kroppen.

2. Vad du behöver veta innan du tar WELIREG

Ta inte WELIREG

- om du är allergisk mot belzutifan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.
- om du är gravid och behöver bli behandlad för von Hippel-Lindaus sjukdom (se avsnittet "Graviditet").

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar WELIREG:

- om du har andningssvårigheter
- om du har låga nivåer av röda blodkroppar (anemi)
- om du har von Hippel-Lindaus sjukdom och tumörer i hjärna och ryggmärg

Låga nivåer av röda blodkroppar (anemi)

Behandling med WELIREG kan orsaka anemi (låga nivåer av röda blodkroppar). Berätta för din läkare om du utvecklar något av följande symptom:

- andfåddhet
- trötthet
- yrsel
- blek hud

Din läkare kommer att övervaka dig avseende anemi innan du påbörjar behandling med WELIREG och under behandlingen. Om du utvecklar svår anemi kan din läkare ge dig behandling med läkemedel som stimulerar produktionen av röda blodkroppar (erytropoes-stimulerande medel) och/eller ge dig blodtransfusioner. Läkaren kan också avbryta din behandling med WELIREG tills anemin försvinner, eller permanent avsluta behandlingen med WELIREG.

Lägre syrenivåer i blodet (hypoxi)

Behandling med WELIREG kan orsaka hypoxi (sänkt syrenivå i ditt blod). Berätta omedelbart för din läkare om du utvecklar något av följande symptom:

- andfåddhet
- snabba hjärtslag
- snabb andning
- blåaktig hud runt munnen
- oförmåga att prata i hela meningar utan att behöva hämta andan
- ovanlig trötthet
- förvirring

Din läkare kommer att övervaka dig avseende hypoxi innan du påbörjar behandling med WELIREG och under behandlingen. Om du utvecklar svår hypoxi kan din läkare ge dig behandling med syre eller avbryta behandlingen med WELIREG. Behandlingen med WELIREG kommer att påbörjas igen med en lägre dos. Om hypoxin återkommer, kommer din läkare att avbryta behandlingen. I vissa fall, om du utvecklar en väldigt allvarlig hypoxi, kan din läkare permanent avsluta behandlingen med WELIREG.

Blödning i hjärnan och ryggmärgen (blödning i centrala nervsystemet)

Behandling med WELIREG för von Hippel-Lindaus sjukdom kan orsaka blödning i hjärnan och ryggmärgen om du har tumörer i hjärnan och/eller ryggmärgen. Tala omedelbart om för din läkare om du utvecklar något av följande symptom:

- kraftig huvudvärk
- problem med synen
- kraftig trötthet
- allvarlig svaghet på ena sidan av kroppen
- okoordinerade muskelrörelser
- kraftig smärta i nacken eller ryggen
- förlust av känsel för smärta, temperatur och beröring

Barn och ungdomar

WELIREG rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 års ålder. Det är okänt om WELIREG är säkert och effektivt för dessa patienter.

Andra läkemedel och WELIREG

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta beror på att WELIREG kan påverka hur vissa andra läkemedel fungerar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur WELIREG fungerar.

WELIREG kan påverka hur hormonella preventivmedel fungerar. Medan du tar WELIREG och i minst 1 vecka efter din sista dos ska du:

- använda ett effektivt icke-hormonellt preventivmedel eller
- se till att din manliga partner använder kondom.

Graviditet

Ta inte WELIREG för von Hippel-Lindaus sjukdom om du är gravid.

Om du är gravid och behöver behandling för njurcellscancer, tala med läkare angående användning av WELIREG. WELIREG kan skada fostret och orsaka missfall. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- Du kommer att få göra ett graviditetstest innan du börjar ta WELIREG.
- Du ska inte bli gravid medan du tar WELIREG.

Om du är kvinna och kan bli gravid:

- preventivmedel som innehåller hormoner – som p-piller, p-sprutor eller p-plåster – kanske inte fungerar lika bra medan du tar WELIREG.
- medan du tar WELIREG och i minst 1 vecka efter din sista dos ska du
 - använda ett effektivt icke-hormonellt preventivmedel eller
 - se till att din manliga partner använder kondom.

Tala med läkare eller apotekspersonal om vilka preventivmedel som kan vara lämpliga för dig medan du tar WELIREG.

Fertilitet

WELIREG kan orsaka fertilitetsproblem hos män och kvinnor, vilket kan påverka förmågan att få barn. Tala med läkare eller apotekspersonal om detta är något du oroar dig för.

Amning

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du ammar eller planerar att amma.

Det är okänt om WELIREG överförs till din bröstmjolk. Om du tar detta läkemedel när du ammar kan det skada ditt barn. Du och din läkare ska tillsammans bestämma om du ska ta WELIREG eller om du ska amma, du ska inte göra båda samtidigt. Om du vill börja amma ska du vänta minst 1 vecka efter din sista dos WELIREG.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr eller trött medan du tar WELIREG. Om detta händer ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän du inte längre känner dig yr eller trött.

WELIREG innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar WELIREG

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

- Rekommenderad dos är 120 mg en gång dagligen. Ta tre 40 mg-tabletter en gång om dagen, vid ungefär samma tid varje dag.

- Läkaren kan minska dosen eller avbryta behandlingen, antingen tillfälligt eller permanent, om du får vissa biverkningar medan du tar WELIREG (se avsnitt 4).

Hur du tar läkemedlet

Svälj tabletterna hela – dela dem inte. Det är okänt om detta läkemedel fungerar om tabletterna inte är hela.

Du kan ta WELIREG med eller utan mat.

Om du har tagit för stor mängd av WELIREG

Om du har tagit för många tabletter ska du kontakta läkare eller sjukhus för rådgivning.

Om du har glömt att ta WELIREG

Om du missar en dos WELIREG ska du ta den missade dosen så snart som möjligt samma dag. Ta din vanliga dos av WELIREG nästa dag.

Om du kräks efter att ha tagit WELIREG ska du inte ta någon ytterligare dos. Ta din vanliga dos av WELIREG nästa dag.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

WELIREG kan orsaka följande biverkningar, som kan vara allvarliga (se avsnitt 2):

- minskat antal röda blodkroppar (anemi) (mycket vanligt, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- minskade syrenivåer i blodet (hypoxi) (mycket vanligt, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- andningssvårigheter (dyspné) (mycket vanligt, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Tala om för läkaren om du upplever någon av följande symtom:

- trötthet
- blek hud
- andfåddhet
- andningssvårigheter
- smärta i bröstet
- snabb puls
- eller yrsel

Du kan behöva en blodtransfusion om dina röda blodkroppar når för låga nivåer. Du kan behöva syrgasbehandling om syrenivåerna i blodet är för låga.

Din läkare kommer testa ditt blod för att kontrollera nivåerna av röda blodkroppar och syre i blodet, både före och under din behandling med WELIREG.

Andra biverkningar som kan förekomma:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- trötthet
- yrsel
- illamående
- blödning (inklusive blödning i hjärnan och ryggmärgen om du har hemangioblastom i centrala nervsystemet som är associerade med von Hippel-Lindaus sjukdom)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- viktökning

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du får någon av biverkningarna ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur WELIREG ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om förpackningen är skadad eller visar tecken på manipulation.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- * Den aktiva substansen är belzutifan. Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg belzutifan.
- * Övriga innehållsämnen är kroskarmellosnatrium (E468) (se ”WELIREG innehåller natrium” i avsnitt 2), hypromellosacetatsuccinat, magnesiumstearat (E470b), mannitol (E421), mikrokristallin cellulosa (E460) och kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551). Filmdrageringen innehåller indigokarmin aluminiumlack (E132), makrogol (E1521), polyvinylalkohol (E1203), talk (E553b), titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlek

WELIREG är en blå, oval, filmdragerad tablett präglad med 177 på ena sidan och slät på andra sidan. WELIREG tillhandahålls i blisterkartor av aluminium/aluminium. Varje förpackning innehåller 30 filmdragerade tabletter. Varje flerpack innehåller 90 (tre förpackningar om 30) filmdragerade tabletter. Alla förpackningsstorlekar kanske inte finns tillgängliga i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

България

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

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@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.
Telefon: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV DET VILLKORLIGA GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Villkorligt godkännande för försäljning**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av villkorligt godkännande för försäljning, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.