

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

WELIREG 40 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține belzutifan 40 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).
Comprimat oval, de culoare albastră, de aproximativ 13 x 8 mm, marcat cu inscripția „177” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carcinom renal (RCC, renal cell carcinoma)

WELIREG este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renal avansat cu celule clare, care au prezentat progresie după două sau mai multe linii de tratament care au inclus un inhibitor al PD-(L)1 și cel puțin două tratamente țintite asupra factorului de creștere a endoteliului vascular (FCEV).

Tumori asociate bolii von Hippel-Lindau (VHL)

WELIREG este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu boala von Hippel-Lindau, care necesită tratament pentru afecțiunile asociate carcinom renal (RCC) localizat, hemangioblastoame la nivelul sistemului nervos central (SNC) sau tumori neuroendocrine pancreatice (pNET, *pancreatic neuroendocrine tumours*) și pentru care procedurile localizate nu sunt adecvate.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici specialiști cu experiență în tratamentul cancerului.

Doze

Doza recomandată de WELIREG este de 120 mg belzutifan (3 comprimate a 40 mg), administrată o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi.

Tratamentul trebuie continuat până la apariția progresiei bolii sau a unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Doza omisă

În cazul în care se omite o doză de WELIREG, aceasta poate fi administrată cât mai curând posibil în aceeași zi. Doza zilnică obișnuită trebuie reluată a doua zi. Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Dacă, în orice moment după administrarea WELIREG, apar vărsături, nu trebuie să se mai administreze o altă doză. Următoarea doză trebuie să fie administrată a doua zi.

Modificări ale dozei

Modificările dozei de WELIREG în cazul apariției de reacții adverse sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Modificări recomandate ale dozei

Reacții adverse	Severitate*	Modificarea dozei
Anemie (vezi pct. 4.4)	Gradul 3 (hemoglobină < 8 g/dl; < 4,9 mmol/l; < 80 g/l; transfuzie indicată)	- Se întrerupe temporar administrarea până la o remisiune $\leq$ gradul 2 - Se reia administrarea la aceeași doză sau la o doză redusă (se reduce cu 40 mg); se ia în considerare oprirea tratamentului, în funcție de severitatea și persistența anemiei
	Gradul 4 (consecințe care pun viața în pericol sau intervenție de urgență indicată)	- Se întrerupe temporar administrarea până la o remisiune $\leq$ gradul 2 - Se reia administrarea la o doză redusă (se reduce cu 40 mg) sau se oprește definitiv tratamentul la reapariția reacției de gradul 4
Hipoxie (vezi pct. 4.4)	Gradul 3 asimptomatic (scăderea saturației de oxigen în repaus (de exemplu, valoare < 88% pe pulsoximetru sau $\text{PaO}_2 \leq 55$ mm Hg))	- Opțiune de a continua sau de a întrerupe temporar administrarea până la o remisiune $\leq$ gradul 2 - Se reia administrarea la doză redusă (se reduce cu 40 mg) sau se oprește tratamentul, în funcție de severitatea și persistența hipoxiei
	Gradul 3 simptomatic (scăderea saturației de oxigen în repaus (de exemplu, valoare < 88% pe pulsoximetru sau $\text{PaO}_2 \leq 55$ mm Hg))	- Se întrerupe temporar administrarea până la o remisiune $\leq$ gradul 2 - Se reia administrarea la doză redusă (se reduce cu 40 mg) sau se oprește tratamentul, în funcție de severitatea și persistența hipoxiei

Reacții adverse	Severitate*	Modificarea dozei
	Gradul 4 (compromitere a căilor respiratorii care pune viața în pericol; intervenție de urgență necesară (de exemplu, traheotomie sau intubație))	Se oprește definitiv tratamentul
Alte reacții adverse (vezi pct. 4.8)	Gradul 3	- Se întrerupe temporar administrarea dozei până la o remisiune $\leq$ gradul 2 - Se ia în considerare reluarea la o doză redusă (se reduce cu 40 mg), în funcție de severitate și persistență - Se oprește definitiv tratamentul la reparația reacției de gradul 3
	Gradul 4	Se oprește definitiv tratamentul

*Pe baza Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național al Cancerului (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versiunea 5.0

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală $\leq$ limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartataminotransferaza (AST) $>$ LSVN sau bilirubina totală > 1 până la $1,5 \times$ LSVN și orice valoare AST) sau moderată (bilirubina totală în intervalul $> 1,5 \times$ LSVN și $\leq 3 \times$ LSVN și orice valoare pentru AST sau Child-Pugh clasa B). Belzutifan nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1). Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

WELIREG este destinat administrării orale.

Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi administrate cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie divizate, zdrobite sau mestecate, deoarece nu se cunoaște dacă acest lucru afectează absorbția belzutifan.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină la paciente cu tumori asociate bolii VHL (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Anemie

Anemia a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat belzutifan în studiile clinice (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru anemie înainte de inițierea tratamentului și, periodic, pe parcursul tratamentului cu belzutifan. Pentru pacienții care dezvoltă anemie de gradul 3, administrarea belzutifan trebuie întreruptă temporar și pacienții trebuie tratați conform practicilor medicale standard, inclusiv prin administrarea de medicamente de stimulare a eritropoiezei (MSE), până la o remisiune $\leq$ gradul 2 (pentru mai multe informații, consultați informațiile privind prescrierea pentru MSE). În caz de anemie recurentă de gradul 3, administrarea belzutifan trebuie oprită. Administrarea belzutifan trebuie întreruptă temporar la pacienții care dezvoltă anemie de gradul 4 și oprită definitiv în caz de anemie recurentă de gradul 4 (vezi pct. 4.2).

Hipoxie

În studiile clinice, a fost raportată hipoxia la pacienții cărora li s-a administrat belzutifan (vezi pct. 4.8).

Saturația de oxigen a pacienților trebuie monitorizată prin pulsoximetrie înainte de inițierea tratamentului cu belzutifan și, periodic, pe tot parcursul tratamentului. Pentru hipoxia asimptomatică de gradul 3, trebuie luată în considerare administrarea de oxigen suplimentar și continuarea sau întreruperea temporară a tratamentului. În cazul întreruperii temporare, administrarea belzutifan trebuie reluată la o doză redusă. Pentru pacienții cu hipoxie simptomatică de gradul 3, administrarea belzutifan trebuie întreruptă, hipoxia trebuie tratată, iar administrarea belzutifan trebuie reluată la o doză redusă. Dacă hipoxia simptomatică continuă să reapară, tratamentul trebuie oprit. În caz de hipoxie de gradul 4, tratamentul trebuie oprit definitiv (vezi pct. 4.2).

Toxicitate embrio-fetală: femeile aflate la vârsta fertilă

La om, belzutifan poate provoca afectare embrio-fetală, inclusiv pierderea fătului (vezi pct. 4.6 și 5.3). Prezența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de inițierea tratamentului cu belzutifan.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu belzutifan și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză, din cauza riscului potențial pentru făt (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Hemoragie la nivelul SNC la pacienții cu hemangioblastoame la nivelul SNC (HB-SNC) asociate bolii VHL

S-a observat hemoragie la nivelul SNC, inclusiv cu evoluție letală, la pacienții cu HB-SNC asociate bolii VHL. Medicii trebuie să fie atenți la simptomele sau semnele de hemoragie la nivelul SNC la pacienții cu HB-SNC asociate bolii VHL care sunt tratați cu belzutifan.

Informații despre excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* și farmacogenomice indică faptul că belzutifan este metabolizat de UGT2B17 și de CYP2C19 și că belzutifan induce CYP3A4 într-un mod care depinde de concentrație.

Efectele belzutifan asupra altor medicamente

Administrarea concomitentă de belzutifan și substraturi ale CYP3A4, inclusiv contraceptive hormonale, scade concentrațiile substraturilor CYP3A4, ceea ce poate reduce eficacitatea acestor substraturi. Amploarea acestei scăderi poate fi mai pronunțată la pacienții metabolizatori dublu deficitari prin intermediul UGT2B17 și CYP2C19 (vezi pct. 5.2). Trebuie evitată administrarea concomitentă de belzutifan și substraturi sensibile ale CYP3A4, pentru care o scădere minimă a concentrației poate duce la eșecuri ale tratamentului cu aceste substraturi. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se crește doza de substrat sensibil al CYP3A4, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului.

Administrarea concomitentă de belzutifan și contraceptive hormonale poate duce la eșecul contracepției (vezi pct. 4.4 și 4.6) sau la creșterea metroragiei. În timpul tratamentului cu belzutifan, pacientelor care utilizează contraceptive hormonale trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă contraceptivă non-hormonală alternativă sau să solicite partenerului lor de sex masculin să utilizeze un prezervativ.

Într-un studiu clinic, administrarea repetată de belzutifan 120 mg zilnic a dus la o reducere cu 40% a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a midazolamului, un efect în concordanță cu efectul de inductor slab al CYP3A4. Belzutifan poate prezenta o inducție moderată a CYP3A4 la pacienții care au expuneri plasmatice mai mari la belzutifan (vezi pct. 5.2).

Conform datelor *in vitro*, inhibarea MATE 2K de către belzutifan este de așteptat la expuneri relevante clinic, iar inhibarea MATE1 nu poate fi exclusă.

Belzutifan este un inductor al CYP2B6 și CYP2C8 *in vitro*. Nu au fost efectuate investigații *in vivo*. Administrarea concomitentă cu belzutifan poate duce la o scădere relevantă clinic a concentrației plasmatice a substraturilor sensibile ale CYP2B6 și/sau CYP2C8.

Efectele altor medicamente asupra belzutifan

Administrarea concomitentă de belzutifan și inhibitori ai UGT2B17 sau CYP2C19 crește expunerea plasmatică la belzutifan, ceea ce poate crește incidența și severitatea reacțiilor adverse la belzutifan. Pacienții trebuie monitorizați pentru anemie și hipoxie, iar doza de belzutifan trebuie redusă, conform recomandărilor.

Efectele inductorilor puternici ai CYP2C19 asupra expunerii la belzutifan nu au fost încă studiate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Prezența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de inițierea tratamentului cu belzutifan.

Belzutifan poate provoca afectare embrio-fetală, inclusiv pierderea fătului, atunci când este administrat unei femei gravide (vezi pct. 4.4 și 5.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate cu privire la riscul potențial pentru făt.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive foarte eficace în timpul tratamentului cu belzutifan și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză. Administrarea de belzutifan poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale. În timpul tratamentului cu belzutifan,

pacientelor care utilizează contraceptive hormonale trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă contraceptivă non-hormonală alternativă sau să solicite partenerului lor de sex masculin să utilizeze un prezervativ (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea belzutifan la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Carcinom renal

Belzutifan nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu belzutifan.

Tumori asociate bolii von Hippel-Lindau (VHL)

Belzutifan este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Dacă sarcina apare în timpul tratamentului cu belzutifan, tratamentul trebuie oprit.

Alăptarea

Nu există date privind prezența belzutifan sau a metaboliților săi în laptele uman, efectelor acestora asupra copilului alăptat sau asupra producerii de lapte. Din cauza riscului de reacții adverse grave la copiii alăptați, se recomandă ca femeile să nu alăpteze în timpul tratamentului cu belzutifan și timp de 1 săptămână după ultima doză.

Fertilitatea

Pe baza rezultatelor la animale, belzutifan poate afecta fertilitatea la persoanele de sex masculin și feminin aflate la vârsta fertilă (vezi pct. 5.3). Pacienții trebuie informați cu privire la acest risc potențial. Reversibilitatea efectului asupra fertilității este necunoscută.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Belzutifan are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. După administrarea belzutifan pot apărea amețeli și oboseală (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu sunt siguri, în mod rezonabil, că tratamentul cu belzutifan nu îi afectează negativ.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța belzutifan a fost evaluată în studii clinice la 576 pacienți cu tumori solide avansate și tumori localizate asociate bolii VHL tratați cu belzutifan 120 mg o dată pe zi. Durata mediană a expunerii la belzutifan a fost de 9,2 luni (interval: 0,1 până la 55,4 luni).

Cele mai frecvente reacții adverse în timpul tratamentului cu belzutifan au fost anemia (84,2%), fatigabilitatea (42,7%), greața (24,1%), dispneea (21,4%), amețelile (17,9%) și hipoxia (16,3%).

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3 sau 4 au fost anemia (28,8%) și hipoxia (12,2%). Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost hipoxia (7,1%), anemia (4,7%) și dispneea (1,2%).

Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea temporară a administrării dozei de belzutifan au fost anemia (7,1%), hipoxia (5,4%), fatigabilitatea (2,6%), greața (2,4%), dispneea (1,7%) și amețelile (1,6%). Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la reducerea dozei de belzutifan au fost hipoxia (6,3%), anemia (3,8%) și fatigabilitatea (1,7%). Cea mai frecventă reacție adversă care a dus la întreruperea temporară a tratamentului cu belzutifan a fost hipoxia (1,4%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în setul de date pentru pacienții tratați cu belzutifan (n=576) sau raportate în timpul utilizării după punerea pe piață sunt enumerate în Tabelul 2. Aceste reacții sunt prezentate pe aparate, sisteme, organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) și foarte rare ($< 1/10\ 000$).

Tabelul 2: Reacții adverse la pacienții tratați cu belzutifan*

Reacția adversă la medicament	Toate gradele	Gradul 3 – 4
Tulburări hematologice și limfatice		
Anemie [†]	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului nervos		
Amețeală	Foarte frecvente	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Dispnee	Foarte frecvente	Frecvente
Hipoxie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări vasculare		
Hemoragie ^{‡#}	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale		
Greață	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Fatigabilitate	Foarte frecvente	Frecvente
Investigații diagnostice		
Creștere ponderală	Frecvente	Frecvente

*La frecvența reacțiilor adverse prezentate în Tabelul 2 este posibil să fi contribuit afecțiunea preexistentă.

[†]Anemia include anemie și valori scăzute ale hemoglobinei.

[‡]Include diferite evenimente hemoragice din diferite locuri, care nu sunt enumerate individual.

Termenii asociați hemoragiei care au apărut la 5 sau mai mulți pacienți tratați cu belzutifan au fost: hematurie, hemoptizie, contuzie și epistaxis (de orice grad), precum și hematurie (de gradele 3 – 4).

[#]Include hemoragie la nivelul SNC (a fost observat un caz cu evoluție letală) (vezi pct. 4.4).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Anemia (vezi pct. 4.4)

Anemia a apărut la 83% dintre pacienții cu RCC avansat tratați cu belzutifan; 32% au avut anemie de gradul 3 și 0,5% au avut anemie de gradul 4. Timpul median până la debutul anemiei a fost de 29 zile (interval: 1 zi până la 27 luni). Dintre pacienții cu anemie, la 22% s-au administrat doar transfuzii, la 20% dintre pacienți s-au administrat doar MSE și la 14% s-au administrat atât transfuzii, cât și MSE. Numărul median de doze de MSE administrate pacienților a fost de 6,5 (interval: 1 – 87). Pacienților li s-a administrat un MSE pe baza valorilor hemoglobinei și conform deciziei medicului curant (vezi pct. 5.1).

Anemia a apărut la 90,2% dintre pacienții cu tumori asociate bolii VHL cărora li s-a administrat belzutifan, iar 11,5% dintre pacienți au avut anemie de gradul 3. Timpul median până la debutul evenimentelor de anemie de toate gradele a fost de 30 zile (interval: 1 zi până la 8 luni). Dintre pacienții cu anemie, la 1,8% s-au administrat doar transfuzii, la 16,4% dintre pacienți s-au administrat doar MSE și la 9,1% dintre pacienți s-au administrat atât transfuzii, cât și MSE. Numărul median de doze de MSE administrate pacienților a fost de 5 (interval: 1 – 35). Pacienților li s-a administrat un MSE pe baza valorilor hemoglobinei și conform deciziei medicului curant (vezi pct. 5.1).

Incidența anemiei de gradul 3 a crescut odată cu expunerea mai mare la belzutifan la pacienții cu valori inițiale ale hemoglobinei < 12 g/dl (vezi pct. 4.4).

Hipoxia (vezi pct. 4.4)

Hipoxia a apărut la 15% dintre pacienții cu RCC avansat cărora li s-a administrat belzutifan; 10% dintre pacienți au avut hipoxie de gradul 3 și 0,3% pacienți au avut hipoxie de gradul 4. Dintre pacienții cu hipoxie, 70% au fost tratați cu oxigenoterapie. Timpul median până la debutul hipoxiei a fost de 31 zile (interval: 1 zi până la 21 luni).

Hipoxia (de gradul 3) a fost raportată la 1,6% dintre pacienții cu tumori asociate bolii VHL cărora li s-a administrat belzutifan. Timpul până la debutul hipoxiei a fost de 56 zile.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există niciun tratament specific pentru supradozajul cu belzutifan. În cazurile în care se suspectează supradozajul, dacă este necesar, se întrerupe temporar administrarea de belzutifan și se instituie măsuri suportive. Cea mai mare doză de belzutifan studiată clinic a fost o doză zilnică totală de 240 mg (120 mg de două ori pe zi sau 240 mg o dată pe zi). Hipoxia de gradul 3 a apărut la doza de 120 mg utilizată de două ori pe zi, iar trombocitopenia de gradul 4 a apărut la doza de 240 mg utilizată o dată pe zi.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice. Codul ATC: L01XX74

Mecanism de acțiune

Belzutifan este un inhibitor al factorului de transcripție 2-alfa indus de hipoxie (HIF-2 α , *hypoxia-inducible factor 2 alpha*). La niveluri normale de oxigen, HIF-2 α este vizat pentru degradare de către proteina VHL. Afectarea funcției proteinei VHL are ca rezultat acumularea de HIF-2 α . În consecință, HIF-2 α se translocă în nucleu și reglează genele de expresie asociate cu proliferarea celulară, angiogeneza și dezvoltarea tumorilor. Belzutifan se leagă de HIF-2 α și, în condiții de hipoxie sau afectare a funcției proteinei VHL, belzutifan blochează interacțiunea HIF-2 α -HIF-1 β , ceea ce duce la reducerea transcripției și expresiei genelor țintă HIF-2 α .

Efecte farmacodinamice

Valorile plasmatiche circulante de eritropoietină (EPO) au fost monitorizate la pacienți ca marker farmacodinamic al inhibării HIF-2 α . S-a observat că scăderea valorilor EPO depinde de doză/expunere și s-a evidențiat un efect de plafonare a scăderii acestor valori la expuneri obținute cu doze mai mari de 120 mg o dată pe zi. Suprimarea maximă a EPO a apărut după 2 săptămâni de administrare consecutivă de belzutifan (scădere procentuală medie de aproximativ 60% față de valoarea inițială). Valorile medii ale EPO au revenit treptat la valorile inițiale după 12 săptămâni de tratament.

La doza recomandată (120 mg o dată pe zi) pentru belzutifan, nu au existat efecte relevante clinic asupra intervalului QTc.

Eficacitate clinică

Studiu clinic la pacienți adulți cu carcinom renal avansat (RCC)

Eficacitatea belzutifan a fost evaluată în LITESPARK-005, un studiu clinic deschis, de fază 3, randomizat, controlat activ, care a comparat belzutifan cu everolimus la 746 pacienți cu RCC cu celule clare nerezecabil, avansat local sau metastazat, care au prezentat progresie după tratamente țintite cu inhibitori ai punctului de control PD-1/L1 și tratamente țintite asupra receptorului FCEV, administrate succesiv sau în asociere. Pacienților puteau să le fi fost administrate până la 3 scheme de tratament anterioare și trebuiau să aibă o boală măsurabilă conform RECIST v1.1. Studiul a exclus pacienții cu hipoxie, metastaze active la nivelul SNC și boală cardiacă semnificativă clinic. Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a li se administra oral, o dată pe zi, 120 mg belzutifan sau 10 mg everolimus. Randomizarea a fost stratificată în funcție de categoriile de risc stabilite conform Bazei de Date a Consorțiului Internațional pentru RCC Metastatic (IMDC - *International Metastatic RCC Database Consortium*) (favorabil comparativ cu intermediar comparativ cu scăzut) și de numărul de tratamente anterioare țintite asupra receptorului FCEV (1 comparativ cu 2 – 3).

Pacienții au fost evaluați radiologic în săptămâna 9 de la data randomizării, apoi la interval de 8 săptămâni până în săptămâna 49 și apoi la interval de 12 săptămâni.

Dintre cei 746 pacienți din cadrul LITESPARK-005, la 369 pacienți s-au administrat două sau mai multe linii de tratament care au inclus un inhibitor al PD-(L)1 și cel puțin două tratamente țintite asupra FCEV. Caracteristicile la momentul inițial ale acelor pacienți au fost: vârsta mediană de 63 ani (interval: 33 până la 82 ani), 40 % cu vârsta de 65 ani sau peste; 11 % cu vârsta de 75 ani sau peste; 79 % bărbați; 78 % de rasă caucaziană; 12 % asiatici; 1 % de rasă neagră sau afro-americieni; 42 % cu status de performanță ECOG 0 și 56 % cu status de performanță ECOG 1. Linii de tratament utilizate anterior: 17 % dintre pacienți au utilizat anterior 2 linii de tratament, 81 % au utilizat anterior 3 linii de tratament și 2 % au utilizat anterior 4 linii de tratament. Distribuția pacienților în funcție de categoriile de risc conform IMDC a fost: 22% favorabil, 66% intermediar și 12% scăzut.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), măsurată prin BICR utilizând RECIST v1.1 și supraviețuirea globală (SG). Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DOR, *duration of response*), măsurate prin BICR utilizând RECIST v1.1.

În populația generală, studiul a demonstrat ameliorări semnificative statistice ale SFP (RR: 0,75 [Î95% 0,63; 0,90], valoarea p 0,00077) și RRO (21,9% comparativ cu 3,5%, valoarea p < 0,00001) pentru pacienții randomizați la belzutifan, comparativ cu everolimus, la o analiză intermediară prestabilită (timp median de urmărire de 13,5 luni [interval: 0,2 până la 31,8 luni]).

Tabelul 3 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității în subgrupul de pacienți care au utilizat două sau mai multe linii de tratament care au inclus un inhibitor al PD-(L)1 și cel puțin două tratamente țintite asupra FCEV din studiul LITESPARK-005. Curbele KM pentru PFS și SG sunt prezentate în figurile 1 și 2.

Tabelul 3: Rezultatele de eficacitate (evaluare BICR) în studiul LITESPARK-005 pentru pacienții care au utilizat două sau mai multe linii de tratament care au inclus un inhibitor al PD-(L)1 și cel puțin două tratamente țintite asupra FCEV

Criteriu final de evaluare	Belzutifan n=187	Everolimus n=182
SFP*		
Numărul de evenimente, n (%)	127 (67,9%)	130 (71,4%)
SFP mediană [†] exprimată în luni (Î 95%)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
Rata de risc (RR) [‡] (Î 95%)	0,73 (0,57; 0,94)	
SG[¶]		
Numărul de evenimente, n (%)	128 (68,1%)	125 (68,7%)
SG mediană [†] exprimată în luni (Î 95%)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
Rata de risc (RR) [‡] (Î 95%)	0,94 (0,74; 1,21)	
RRO* % (Î 95%)	24,1% (18,1; 30,8)	3,3% (1,2; 7,0)
Răspuns complet, n (%)	5 (2,7%)	0 (0%)
Răspuns parțial, n (%)	40 (21,4%)	6 (3,3%)
Durata răspunsului*		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	NR (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

* Pe baza primei analize intermediare prespecificate (timp median de urmărire de 13,5 luni)

[†] Din metoda limită de produs (Kaplan-Meier) pentru datele cenzurate

[‡] Pe baza modelului de regresie Cox

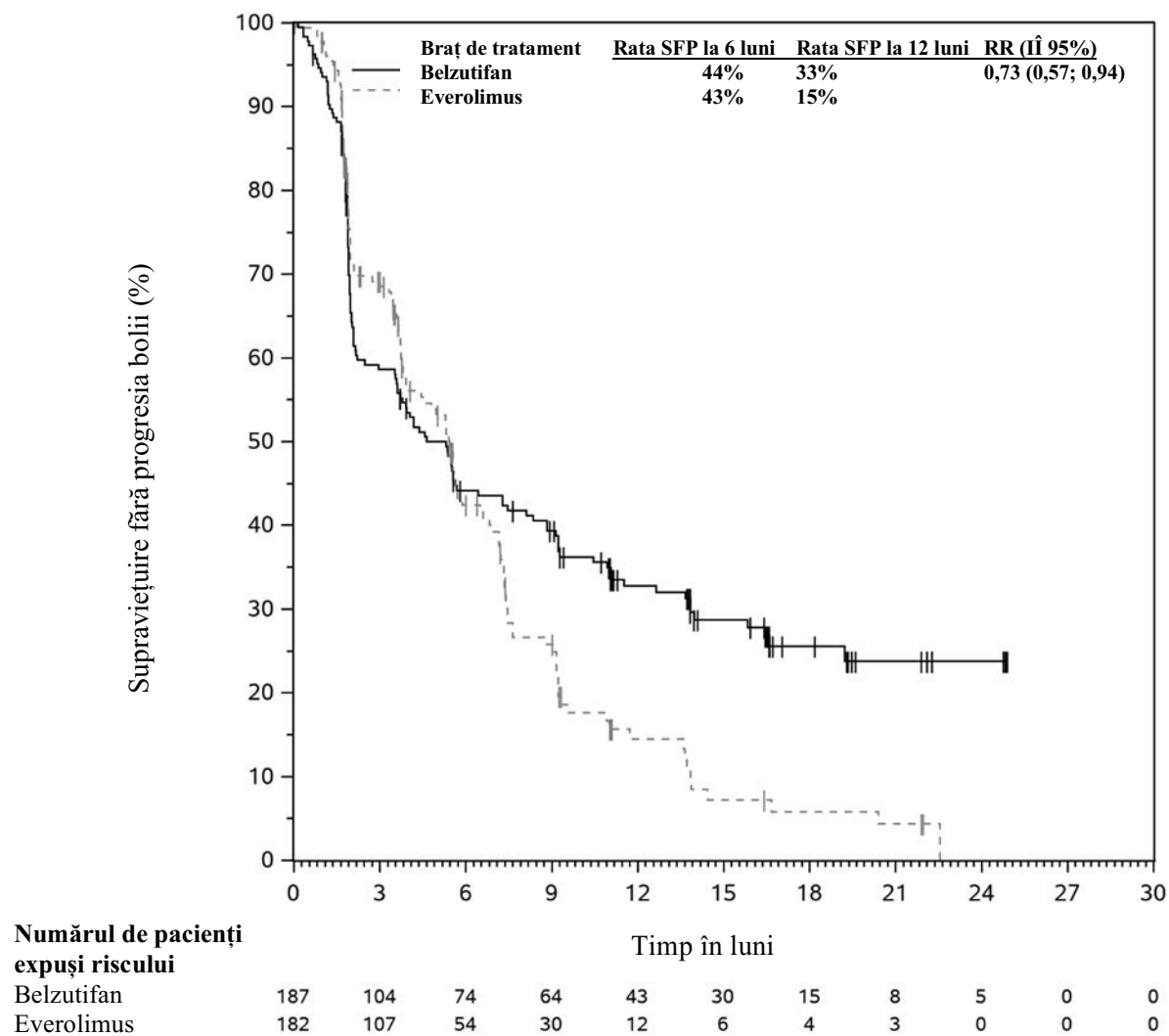
[¶] Pe baza analizei finale (timp median de urmărire de 19,6 luni)

+ Denotă un răspuns continuu

NR = Neatins

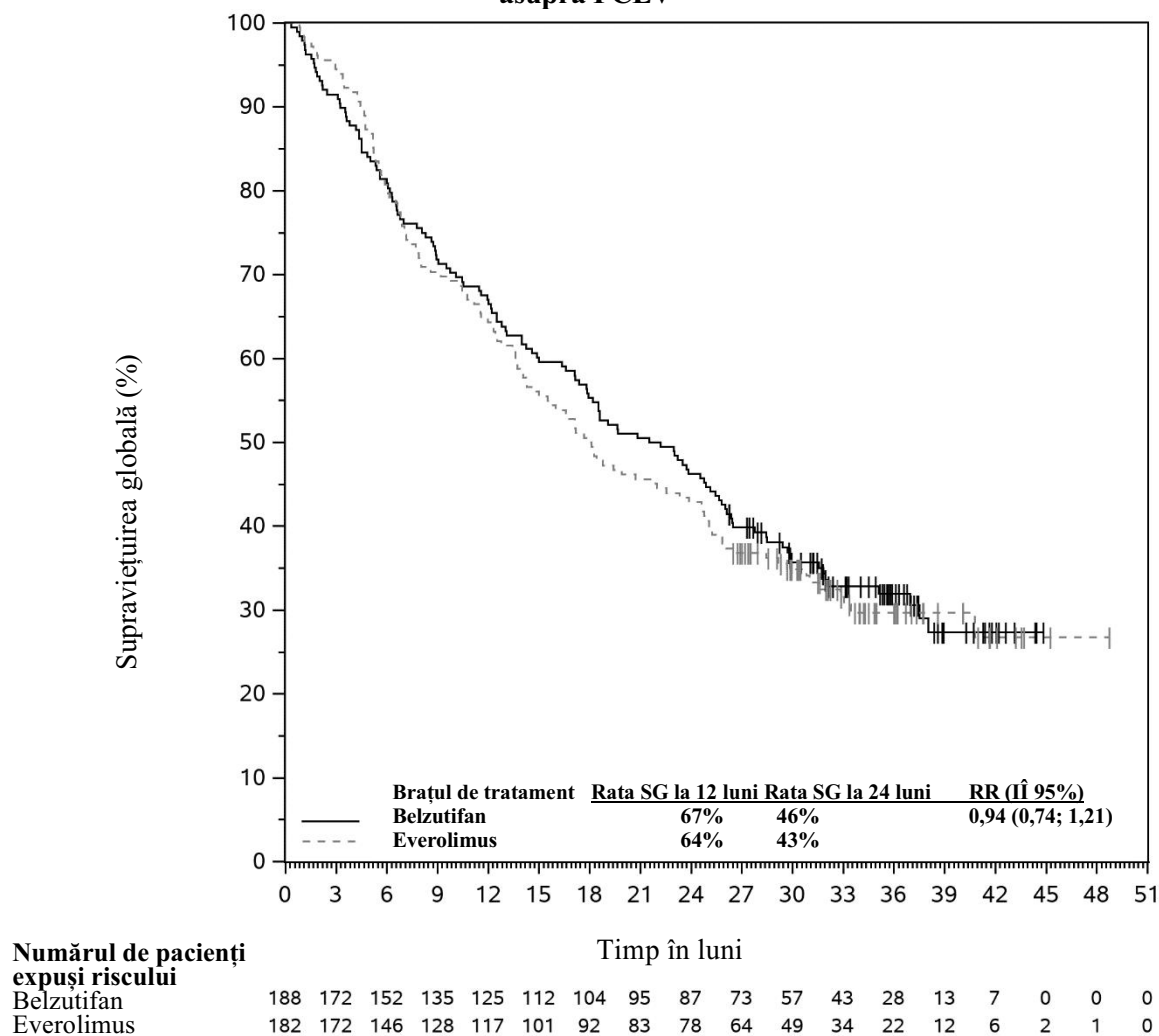
Timpul median până la răspuns (TTR, *time to response*) a fost de 3,7 luni (interval: 1,7 – 16,6) în brațul de tratament cu belzutifan și 3,0 luni (interval: 1,8 – 5,4) în brațul de tratament cu everolimus (timp median de urmărire de 13,5 luni), în subgrupul de pacienți care au utilizat două sau mai multe linii de tratament care au inclus un inhibitor al PD-(L)1 și cel puțin două tratamente țintite asupra FCEV în studiul LITESPARK-005.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie în funcție de brațul de tratament, în studiul LITESPARK-005 pentru pacienții care au utilizat două sau mai multe linii de tratament care au inclus un inhibitor al PD-(L)1 și cel puțin două tratamente țintite asupra FCEV*



* Timp median de urmărire de 13,5 luni

Figura 2: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament, din studiul LITESPARK-005 pentru pacienții care au utilizat două sau mai multe linii de tratament care au inclus un inhibitor al PD-(L)1 și cel puțin două tratamente țintite asupra FCEV*



* Timp median de urmărire de 19,6 luni

Studiu clinic la pacienți adulți cu tumori asociate bolii von Hippel-Lindau (VHL)

Eficacitatea belzutifan a fost investigată în cadrul studiului LITESPARK-004, un studiu clinic deschis, de fază 2, la 61 pacienți cu boală VHL care aveau cel puțin o tumoră solidă măsurabilă (conform definiției din RECIST v1.1) localizată la nivel renal și care nu necesita intervenție chirurgicală imediată. Pacienții puteau avea și alte tumori asociate bolii VHL, cum sunt hemangioblastoamele SNC și pNET. Pacienților li s-a administrat belzutifan în doză de 120 mg o dată pe zi. Pacienții au fost evaluați radiologic la aproximativ 12 săptămâni de la inițierea tratamentului și la interval de 12 săptămâni după aceea. Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii sau un nivel de toxicitate inacceptabil. Pacienții trebuiau să aibă un scor ECOG PS de 0 sau 1. Studiul a exclus pacienții care prezentau orice dovadă de boală metastazată, RCC sau alte tumori asociate bolii VHL, o necesitate imediată de intervenție chirurgicală pentru tratamentul tumorii, orice procedură chirurgicală majoră finalizată cu 4 săptămâni înainte de înscrierea în studiu, orice eveniment cardiovascular major cu 6 luni înainte de administrarea medicamentului de studiu sau tratamente sistemice anterioare pentru RCC asociat bolii VHL.

Dintre cei 61 pacienți înrolați în LITESPARK-004, caracteristicile populației au fost: vârsta mediană de 41 ani, 3,3% cu vârsta de 65 de ani sau peste; 52,5% bărbați; 90,2% de rasă caucaziană; 82,0% au avut un scor ECOG PS de 0 și 16,4% au avut un scor ECOG PS de 1. Șaptezeci și șapte la sută dintre pacienți au avut proceduri chirurgicale anterioare pentru RCC. Alte tumori asociate bolii VHL la

pacienți au inclus leziunile pancreatice (100,0%), dintre care 36,1% au fost tumori neuroendocrine pancreatice, hemangioblastoamele SNC (82,0%) și angioamele retiniene (19,7%).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității pentru tratamentul RCC asociat bolii VHL a fost RRO măsurată prin evaluarea radiologică folosind RECIST v1.1, conform evaluării de către o comisie de evaluare independentă (IRC - *independent review committee*). Criteriile finale suplimentare de evaluare a eficacității au inclus DOR și TTR. Printre criteriile finale secundare de evaluare a eficacității au fost RRO și DOR în alte tumori asociate bolii VHL.

Tabelul 4 prezintă rezultatele de eficacitate din studiul LITESPARK-004 pentru tumorile RCC asociate bolii VHL, pe baza unei analize intermediare cu un timp median de urmărire de 49,7 luni.

Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate în tumorile RCC asociate bolii VHL, în studiul LITESPARK-004

Criteriu final de evaluare	Belzutifan n=61
RRO* % (Î 95%)	67,2% (54,0; 78,7)
Răspuns complet	11,5%
Răspuns parțial	55,7%
Durata răspunsului[†]	
Durata mediană exprimată în luni (interval)	NR (8,6+, 44,4+)
% cu durata ≥ 12 luni	100,0%
Timpul până la răspuns	
Durata mediană exprimată în luni (interval)	11,1 (2,7; 41,2)

Date privind eficacitatea, cu un timp median de urmărire de 49,7 luni (data-limită a preluării: 3 aprilie 2023)

* Răspuns: Cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

[†] Pe baza estimărilor Kaplan-Meier

+ Denotă un răspuns continuu

NR = Neatins

Criteriile finale de evaluare a eficacității pentru tratamentul altor tumori asociate bolii VHL au inclus RRO și DOR, conform evaluării IRC utilizând RECIST v1.1. Aceste rezultate sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Rezultate privind eficacitatea belzutifan pentru alte tumori asociate bolii VHL

	Belzutifan n=61	
Criteriu final de evaluare	Pacienți cu hemangioblastoame ale SNC evaluabile n=50	Pacienți cu tumori neuroendocrine pancreatice evaluabile n=22
RRO* % (Î 95%)	48% (33,7; 62,6)	90,9% (70,8; 98,9)
Răspuns complet	8,0%	50,0%
Răspuns parțial	40,0%	40,9%
Durata răspunsului[†]		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	NR (0,0+; 47,5+)	NR (11,0+; 48,3+)
% cu durata ≥ 12 luni	95,5%	100,0%

Date privind eficacitatea, cu un timp median de urmărire de 49,7 luni (data-limită a preluării: 3 aprilie 2023)

* Răspuns: Cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

[†] Pe baza estimărilor Kaplan-Meier

+ Denotă un răspuns continuu

NR = Neatins

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu belzutifan la toate subgrupele de copii și adolescenți în neoplasmele renale și boala VHL (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica belzutifan este similară la subiecții sănătoși și la pacienții cu tumori solide, inclusiv cu RCC avansat. Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale, media geometrică simulată la starea de echilibru (CV%) C_{max} este de 1,5 $\mu\text{g/ml}$ (46%), iar $ASC_{0-24 \text{ ore}}$ este de 20,8 $\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$ (64%) la pacienții tratați cu doza de belzutifan 120 mg. Starea de echilibru este atinsă după aproximativ 3 zile.

Absorbție

După administrarea orală a unei doze unice de 120 mg de belzutifan, concentrațiile plasmatice maxime (T_{max} mediană) de belzutifan au fost atinse la 1 până la 2 ore după administrarea dozei.

Efectul alimentelor

O masă bogată în grăsimi și calorii a întârziat atingerea concentrației plasmatice maxime de belzutifan cu aproximativ 2 ore, dar nu a avut niciun efect asupra expunerii (ASC). A existat o scădere modestă a C_{max} cu 24% după consumul unei mese bogate în grăsimi și calorii, însă acest aspect nu a fost semnificativ din punct de vedere clinic. Prin urmare, belzutifan poate fi administrat fără a se ține cont de alimente.

Distribuție

Pe baza analizei farmacocinetice (FC) populaționale, volumul mediu de distribuție (CV%) este de 120 l (28,5%). Legarea de proteinele plasmatice este de 45% pentru belzutifan. Raportul concentrației sânge-plasmă al belzutifan este de 0,88.

Metabolizare

Belzutifan este metabolizat în principal de UGT2B17 și CYP2C19 și, în mai mică măsură, de CYP3A4. Atât UGT2B17, cât și CYP2C19 prezintă polimorfisme genetice (consultați „Grupe speciale de pacienți – Metabolizatori dublu deficitari prin intermediul UGT2B17 și CYP2C19”).

Evaluarea in vitro a interacțiunilor medicamentoase

Belzutifan este un substrat al UGT2B17, CYP2C19 și CYP3A4. Transportul activ nu este un factor determinant important al eliminării belzutifan. Belzutifan nu este un inhibitor al enzimelor CYP, al enzimelor UGT sau al transportorilor, cu excepția MATE-2K și, posibil, a MATE1. Belzutifan nu induce CYP1A2, cu toate acestea, belzutifan induce CYP2B6, CYP2C8 și CYP3A4 într-o manieră dependentă de concentrație (vezi pct. 4.5).

Eliminare

Pe baza analizei FC populaționale, clearance-ul mediu (CV%) este de 5,89 l/oră (60,6%), iar timpul mediu de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 14 ore.

După administrarea orală a dozei radiomarcate de belzutifan la subiecți sănătoși, aproximativ 49,6% din doză a fost excretată în urină și 51,7% în materiile fecale (în principal sub formă de metaboliți inactivi). Aproximativ 6% din doză a fost recuperată sub formă nemodificată în urină.

Liniaritate

Valorile $C_{\max}$ și ASC plasmatice au crescut proporțional cu doza din intervalul de doze cuprins între 40 mg și 120 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale a belzutifan la subiecți sănătoși și la pacienți cu cancer, nu au fost observate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește expunerea medie la belzutifan între subiecții cu funcție renală normală și cei cu insuficiență renală ușoară și moderată (conform evaluării prin rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e)). Într-un studiu farmacocinetic dedicat, expunerea la belzutifan (ASC_{0-INF}) a scăzut cu 6% și a crescut cu 14% la pacienții cu boală renală în stadiu terminal înainte și, respectiv, după hemodializă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale a belzutifan la subiecți sănătoși și la pacienți cu cancer, nu au fost observate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește expunerea medie la belzutifan între subiecții cu funcție hepatică normală (bilirubina totală și $AST \leq LSVN$) și cei cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală $\leq LSVN$ și $AST > LSVN$ sau bilirubină totală > 1 până la $1,5 \times LSVN$ și orice AST). Într-un studiu farmacocinetic dedicat, expunerea la belzutifan (ASC_{0-INF}) a crescut cu 52% la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați (vezi pct. 4.2).

Pacienți metabolizatori dublu deficitari prin intermediul UGT2B17 și CYP2C19

Pacienți metabolizatori dublu deficitari prin intermediul UGT2B17 și CYP2C19 au expuneri mai mari la belzutifan, ceea ce poate crește incidența și severitatea reacțiilor adverse la belzutifan, și trebuie monitorizați îndeaproape (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Belzutifan este metabolizat în primul rând de UGT2B17 și CYP2C19. Activitatea acestor enzime variază între persoanele purtătoare de variante genetice diferite, ceea ce poate afecta concentrațiile de belzutifan. Metabolizatorii deficitari sunt persoane considerate a nu avea activitate enzimatică. La pacienții metabolizatori dublu deficitari prin intermediul UGT2B17 și CYP2C19, CYP3A4 poate constitui o cale majoră de eliminare.

Aproximativ 15% dintre caucazieni, 11% dintre latino-americieni, 6% dintre afro-americieni, 38% dintre sud-asiatici și 70% dintre est-asiatici sunt metabolizatori deficitari prin intermediul UGT2B17. Aproximativ 2% dintre caucazieni, 1% dintre latino-americieni, 5% dintre afro-americieni, 8% dintre sud-asiatici și 13% dintre est-asiatici sunt metabolizatori deficitari prin intermediul CYP2C19. Aproximativ 0,3% dintre caucazieni, 0,1% dintre latino-americieni, 0,3% dintre afro-americieni, 3% dintre sud-asiatici și 9% dintre est-asiatici sunt metabolizatori dublu deficitari prin intermediul UGT2B17 și CYP2C19. La populația japoneză, frecvențele estimate ale prezenței metabolizatorilor deficitari prin intermediul UGT2B17, CYP2C19 și ale metabolizatorilor dublu deficitari prin intermediul UGT2B17 și CYP2C19 sunt de aproximativ 77%, 19% și, respectiv, 15%. La populația Statelor Unite, frecvențele estimate ale prezenței metabolizatorilor deficitari prin intermediul UGT2B17, CYP2C19 și ale metabolizatorilor dublu deficitari prin intermediul UGT2B17 și CYP2C19 sunt de aproximativ 16%, 3% și, respectiv, 0,5%, pe baza proporției raportate din populația Statelor Unite reprezentată de grupurile rasiale/etnice majore.

Impactul metabolizatorilor deficitari prin intermediul CYP2C19 și UGT2B17 asupra expunerii la belzutifan a fost evaluat într-o analiză FC populațională. Pe baza modelului FC populațional, pacienții care sunt metabolizatori deficitari prin intermediul CYP2C19, UGT2B17 sau metabolizatori dublu deficitari prin intermediul UGT2B17 și CYP2C19 au expuneri proiectate de 1,3, 2,7 și, respectiv, 3,3 ori mai mari ($ASC_{0-24 \text{ ore}}$ la starea de echilibru), comparativ cu un pacient de referință tipic (metabolizator rapid prin intermediul UGT2B17, metabolizator rapid/intermediar prin intermediul

CYP2C19), pentru doza recomandată. Nu se recomandă ajustarea dozei pe baza analizelor expunere-răspuns pentru eficacitate și siguranță și a profilului risc-beneficiu.

Efectele vârstei, sexului, etniei, rasei și greutății corporale

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, vârsta (interval 19 până la 90 de ani), sexul, etnia, rasa și greutatea corporală (interval: 42,1 până la 166 kg) nu au un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii belzutifan. Diferențele potențiale de expunere între rase sunt posibile din cauza frecvențelor diferite ale enzimelor implicate în metabolizare (consultați „Grupe speciale – Metabolizatori dublu deficitari prin intermediul UGT2B17 și CYP2C19”).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doze repetate

Studiile de toxicitate după administrarea orală de doze repetate la șobolan și câine, pe o durată de până la 3 luni, au evidențiat anemie la toate dozele, inclusiv la niveluri de expunere mai mici decât nivelurile de expunere la om. Deși anemia a fost reversibilă, acest aspect este relevant pentru oameni.

Carcinogeneza

A fost efectuat un studiu de carcinogenitate cu durata de 26 săptămâni, la șoarece transgenic rasH2, cu belzutifan, în doze de până la 600 mg/kg și zi, corespunzând unor expuneri de până la 28 ori mai mari decât expunerea la om la doza aprobată. Nu au fost observate rezultate neoplazice asociate cu administrarea belzutifan la nicio valoare a dozei și nu a fost identificat niciun risc carcinogen în cadrul studiului.

Mutageneza

Belzutifan nu a fost genotoxic în analizele *in vitro* de mutageneză bacteriană și teste cu micronuclei și în analiza *in vivo* asupra micronucleilor la șobolan, la o expunere de 1,7 ori mai mare decât expunerea la om.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Nu s-au efectuat studii de fertilitate cu belzutifan. În studiul de toxicitate după doze repetate cu durata de 3 luni la șobolan, s-a observat atrofie/degenerare testiculară ireversibilă și oligospermie la expuneri mai mici decât expunerea la om, la doza recomandată de 120 mg pe zi. La câine, nu s-a observat toxicitate testiculară până la o expunere similară cu expunerea la om. Nu au existat constatări privind organele de reproducere ale femelelor în studiile de toxicitate pe durata a 3 luni la șobolan sau câine, însă HIF-2α are un rol funcțional în uter în timpul implantării embrionului și al stabilirii sarcinii la șoarece. Inhibarea HIF-2α prin expunerea la belzutifan are potențialul de a interfera cu implantarea embrionului, ducând la afectarea fertilității la femele.

Într-un studiu de dezvoltare embrion-fetală la șobolan, administrarea de belzutifan în timpul organogenezei a determinat letalitate embrion-fetală de până la 100%, greutate corporală fetală redusă și anomalii scheletice fetale la expuneri similare sau inferioare expunerii la om, la doza recomandată de 120 mg pe zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Acetat succinat de hipromeloză
Celuloză microcristalină (E460)
Manitol (E421)

Croscarmeloză sodică (E468)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Stearat de magneziu (E470b)

Înveliș filmat

Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Indigo carmin – lac de aluminiu (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/aluminiu.

Ambalaj care conține 30 comprimate filmate.

Ambalaj multiplu conținând 90 (3 cutii a câte 30) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1893/001

EU/1/24/1893/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA
MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL
AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de punerea pe piață a medicamentului WELIREG în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu autoritatea națională competentă cu privire la conținutul și formatul ghidului pentru profesioniștii din domeniul sănătății, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale instrumentului de consiliere privind siguranța. Cardul pacientului este inclus în ambalaj.

Instrumentele de consiliere privind siguranța au ca scop informarea cu privire la măsurile contraceptive adecvate pentru prevenirea sarcinilor la pacientele tratate cu belzutifan.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care este comercializat WELIREG, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacientele aflate la vârsta fertilă, care sunt de așteptat să prescrie sau să utilizeze WELIREG, respectiv au acces la/li se asigură următorul pachet educațional:

- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Cardul pacientului

Materialul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății:

- Belzutifan poate provoca afectare embrio-fetală, inclusiv pierderea fătului, atunci când este administrat unei femei gravide.
- Administrarea belzutifan este contraindicată la femeile gravide tratate pentru tumori asociate bolii von Hippel-Lindau (VHL).
- Belzutifan nu trebuie utilizat în cursul sarcinii la femeile tratate pentru carcinom renal, cu excepția cazului în care starea clinică impune tratament cu belzutifan.
- Detalii privind modul de reducere a riscului potențial de expunere în timpul sarcinii pentru femeile aflate la vârsta fertilă bazate pe următoarele aspecte:
 - o Trebuie efectuat un test de sarcină înainte de începerea tratamentului cu belzutifan.
 - o Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă foarte eficientă în timpul tratamentului cu belzutifan și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză.
 - o Se explică pacientei că belzutifan poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale. Prin urmare, trebuie să se utilizeze o metodă contraceptivă non-hormonală sau să solicite partenerului lor să utilizeze un prezervativ.
 - o Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie informate cu privire la riscul potențial de afectare embrio-fetală și măsurile contraceptive adecvate înainte de începerea tratamentului cu belzutifan.
- Tratamentul cu belzutifan trebuie întrerupt dacă este planificată o sarcină sau dacă este detectată o sarcină.
- Un card al pacientului este inclus în ambalaj. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să informeze fiecare pacientă aflată la vârsta fertilă înainte de începerea tratamentului despre scopul cardului pacientului.

Cardul pacientului:

- Belzutifan nu trebuie utilizat de către femeile gravide, deoarece utilizarea belzutifan poate provoca afectare fetală, inclusiv pierderea fătului, atunci când este utilizat în cursul sarcinii.
- Textul care descrie modul de reducere a riscului potențial de expunere în timpul sarcinii bazat pe următoarele aspecte:
 - o Trebuie efectuat un test de sarcină înainte de începerea tratamentului cu belzutifan.
 - o Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă foarte eficientă în timpul tratamentului cu belzutifan și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză.
 - o Belzutifan poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale. Prin urmare, trebuie să se utilizeze o metodă contraceptivă non-hormonală sau să solicite partenerului lor să utilizeze un prezervativ.

o Dacă apare o sarcină în timpul tratamentului cu belzutifan, contactați imediat medicul curant.

- Date de contact ale medicului care prescrie belzutifan.
- Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie instruite să discute cu profesionistul din domeniul sănătății despre contracepție în timp ce iau belzutifan.
- Se instruește pacientul să consulte prospectul pentru informații suplimentare despre siguranța belzutifan.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța administrării belzutifan ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu boala von Hippel-Lindau, care necesită tratament pentru afecțiunile asociate carcinom renal (RCC) localizat, hemangioblastoame la nivelul sistemului nervos central (SNC) sau tumori neuroendocrine pancreatice (pNET) și pentru care procedurile localizate nu sunt adecvate, DAPP trebuie să depună rezultatele finale ale studiului în desfășurare MK-6482-004: un studiu clinic deschis, de fază 2, cu un singur braț de tratament pentru a investiga în continuare eficacitatea și siguranța pe termen lung a administrării belzutifan pentru tratamentul carcinomului renal asociat bolii von Hippel-Lindau.	Trimestrul 1 2027
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța administrării belzutifan ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu boala von Hippel-Lindau, care necesită tratament pentru afecțiunile asociate RCC localizat, hemangioblastoame la nivelul SNC sau pNET și pentru care procedurile localizate nu sunt adecvate, DAPP trebuie să depună datele de la cel puțin 64 participanți, cu urmărire de cel puțin 24 luni a coortei B1 pentru studiul în desfășurare MK-6482-015, un studiu clinic de fază 2, necontrolat, pentru a evalua eficacitatea și siguranța administrării belzutifan la pacienți cu tumori asociate bolii von Hippel-Lindau (VHL), care au cel puțin 1 tumoră măsurabilă RCC, pNET sau feocromocitom/paragangliom (PPGL, <i>pheochromocytoma/paraganglioma</i>).	Trimestrul 1 2027

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

WELIREG 40 mg comprimate filmate
belzutifan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține belzutifan 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1893/001 30 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

WELIREG 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIA AMBALAJULUI MULTIPLU – INCLUDE CHENARUL ALBASTRU**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

WELIREG 40 mg comprimate filmate
belzutifan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține belzutifan 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

Ambalaj multiplu: 90 (3 cutii a câte 30) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU
TREBUIE. PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1893/002 Ambalaj multiplu: 90 (3 cutii a câte 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

WELIREG 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA INTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU – FĂRĂ CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

WELIREG 40 mg comprimate filmate
belzutifan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține belzutifan 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate
30 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE. PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1893/002 Ambalaj multiplu: 90 (3 cutii a câte 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

WELIREG 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

WELIREG 40 mg comprimate
belzutifan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

CARDUL PACIENTULUI

Welireg ▼ (belzutifan)

- Nu luați WELIREG pentru boala von Hippel-Lindau dacă sunteți gravidă.
- Dacă sunteți gravidă și aveți nevoie de tratament pentru carcinomul renal (RCC), discutați cu medicul dumneavoastră despre administrarea WELIREG.
- WELIREG poate dăuna copilului și poate provoca un avort spontan. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Medicul dumneavoastră vă va face un test de sarcină înainte de a începe să luați WELIREG.
- Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu WELIREG.

Contraceptive (contracepție)

- Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă:
 - Este posibil ca metodele contraceptive care conțin hormoni – cum sunt pilulele contraceptive, injecțiile sau plasturi transdermici – să nu funcționeze la fel de bine în timp ce luați WELIREG.
 - În timp ce luați WELIREG și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză, trebuie:
 - Să utilizați o metodă contraceptivă non-hormonală eficientă (contracepție) sau
 - Să cereți partenerului de sex masculin să folosească un prezervativ.
- Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul despre metodele contraceptive care ar putea fi potrivite pentru dumneavoastră în timp ce luați WELIREG.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă sau credeți că ați putea rămâne gravidă în timpul tratamentului.

Pentru mai multe informații, consultați prospectul pentru WELIREG care conține informații pentru pacient.

Informații de contact importante

Numele medicului _____
Telefon cabinet _____
Telefon după programul de lucru _____
Numele meu _____

[sigla MSD]

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

WELIREG 40 mg comprimate filmate belzutifan

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Ambalajul conține și un card al pacientului destinat femeilor care ar putea rămâne gravide. Vă rugăm să îl citiți, deoarece conține informații importante referitoare la siguranța pe care trebuie să le cunoașteți înainte și în timpul tratamentului dumneavoastră cu WELIREG
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este WELIREG și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați WELIREG
3. Cum să luați WELIREG
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează WELIREG
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este WELIREG și pentru ce se utilizează

WELIREG este un medicament împotriva cancerului, care conține substanța activă belzutifan.

WELIREG se utilizează pentru a trata adulții cu:

- carcinom renal (RCC) cu componentă cu celule clare, un tip de cancer al rinichilor. Se utilizează atunci când cancerul este avansat (s-a răspândit) după tratamente care ținesc sistemul imunitar (inhibitor PD-1 sau PD-L1) și vasele de sânge ale cancerului (tratament ținut asupra FCEV).
- boala von Hippel-Lindau (VHL) (o afecțiune genetică ce determină creșterea tumorilor și chisturilor în anumite părți ale corpului), care au nevoie de tratament pentru carcinom renal (RCC), tumori pe creier și măduva spinării numite hemangioblastoame ale sistemului nervos central sau un tip de cancer pancreatic numit tumoră neuroendocrină pancreatică și pentru care intervențiile chirurgicale sau alte proceduri locale nu sunt potrivite.

Substanța activă din WELIREG, belzutifan, blochează o proteină numită factor 2 alfa indus de hipoxie (HIF-2α). Această proteină ajută la controlarea modului în care cresc celulele și vasele de sânge, ceea ce poate juca un rol în dezvoltarea și răspândirea tumorilor în organism.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați WELIREG

Nu luați WELIREG

- dacă sunteți alergic la belzutifan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.
- dacă sunteți gravidă și trebuie să fiți tratată pentru boala von Hippel-Lindau (vezi pct. „Sarcina”).

Atenționări și precauții

Înainte să luați WELIREG, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- dacă aveți probleme la respirație
- dacă aveți număr scăzut de celule roșii în sânge (anemie)
- dacă aveți boală von Hippel-Lindau și tumori la nivelul creierului și măduvei spinării

Număr scăzut de celule roșii (anemie)

Tratamentul cu WELIREG poate provoca anemie (număr scăzut de celule roșii). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

- dificultăți la respirație,
- senzație de oboseală (fatigabilitate),
- amețelă,
- paloare a pielii.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru anemie înainte de începerea tratamentului cu WELIREG și în timpul tratamentului. Dacă aveți anemie severă, medicul dumneavoastră poate începe tratamentul cu medicamente despre care se știe că stimulează producția de celule roșii (medicamente de stimulare a eritropoiezei) și/sau transfuziile de sânge și poate întrerupe tratamentul cu WELIREG până la dispariția anemiei sau poate opri definitiv tratamentul cu WELIREG.

Scăderea nivelului de oxigen în sânge (hipoxie)

Tratamentul cu WELIREG poate provoca hipoxie. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

- dificultăți la respirație,
- bătăi rapide ale inimii,
- respirație rapidă,
- piele de culoare albăstrui în jurul gurii,
- incapacitate de a vorbi în propoziții complete, fără să aveți nevoia de a vă opri ca să trageți aer în piept,
- oboseală neobișnuită,
- confuzie

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru hipoxie înainte de începerea tratamentului cu WELIREG și în timpul tratamentului. Dacă dezvoltăți hipoxie severă, medicul dumneavoastră poate începe tratamentul cu oxigen sau poate opri tratamentul cu WELIREG. Tratamentul cu WELIREG va fi reluat la o doză mai mică. Dacă recidivează, medicul dumneavoastră va întrerupe tratamentul cu WELIREG.

În unele cazuri, dacă dezvoltăți hipoxie foarte severă, medicul dumneavoastră poate opri definitiv tratamentul cu WELIREG.

Sângerare la nivelul creierului și măduvei spinării (hemoragie la nivelul sistemului nervos central)

Tratamentul cu WELIREG pentru boala von Hippel-Lindau poate provoca sângerare la nivelul creierului și măduvei spinării dacă aveți tumori la nivelul creierului și/sau măduvei spinării. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

- durere de cap severă
- probleme de vedere
- somnolență severă
- slăbiciune severă pe o parte a corpului
- mișcări musculare necoordonate
- durere severă la nivelul gâtului sau spatelui
- pierdere a sensibilității la durere, temperatură și atingere

Copii și adolescenți

WELIREG nu este recomandat copiilor și adolescenților cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu se cunoaște dacă WELIREG este sigur și eficient pentru utilizarea la acești pacienți.

WELIREG împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece WELIREG poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează WELIREG.

WELIREG poate afecta modul în care acționează contraceptivele hormonale. În timp ce luați WELIREG și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză, trebuie:

- să utilizați o metodă contraceptivă non-hormonală eficientă (contracepție) sau
- să cereți partenerului de sex masculin să folosească un prezervativ.

Sarcina

Nu luați WELIREG pentru boala von Hippel-Lindau dacă sunteți gravidă.

Dacă sunteți gravidă și aveți nevoie de tratament pentru RCC, discutați cu medicul dumneavoastră despre administrarea WELIREG.

WELIREG poate dăuna copilului și poate provoca un avort spontan. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Medicul dumneavoastră vă va face un test de sarcină înainte de a începe să luați WELIREG.

Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu WELIREG.

Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă:

- este posibil ca metodele contraceptive care conțin hormoni – cum sunt pilulele contraceptive, injecțiile sau plasturi transdermici – să nu funcționeze la fel de bine în timp ce luați WELIREG.
- în timp ce luați WELIREG și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză, trebuie
 - să utilizați o metodă contraceptivă non-hormonală eficientă (contracepție) sau
 - să cereți partenerului de sex masculin să folosească un prezervativ.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul despre metodele contraceptive care ar putea fi potrivite pentru dumneavoastră în timp ce luați WELIREG.

Fertilitatea

WELIREG poate provoca probleme de fertilitate la bărbați și femei, care vă pot afecta capacitatea de a avea copii. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă acest lucru vă îngrijorează.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă alăptați sau intenționați să alăptați.

Nu se cunoaște dacă WELIREG se excretă în laptele uman. Administrarea acestui medicament în timpul alăptării poate dăuna copilului dumneavoastră. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți împreună dacă veți lua WELIREG sau dacă veți alăpta. Nu le faceți pe amândouă în același timp. Dacă doriți să începeți alăptarea, așteptați cel puțin 1 săptămână după ultima doză de WELIREG.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să vă simțiți amețit sau obosit în timp ce luați WELIREG. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje până când starea de amețeală sau oboseală a trecut.

WELIREG conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați WELIREG

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

- Doza recomandată este de 120 mg o dată pe zi. Luați trei comprimate de 40 mg o dată pe zi, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.
- Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza sau poate întrerupe tratamentul, fie pentru o perioadă scurtă de timp, fie definitiv, dacă aveți anumite reacții adverse în timpul tratamentului cu WELIREG (vezi pct. 4).

Cum să luați

Înghiți comprimatele întregi – nu le rupeți. Nu se cunoaște dacă acest medicament funcționează în cazul în care comprimatele nu sunt întregi.

Puteți lua WELIREG cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult WELIREG decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate, contactați un medic sau un spital pentru recomandări.

Dacă uitați să luați WELIREG

Dacă omiteți o doză de WELIREG, luați doza uitată cât mai curând posibil în aceeași zi. Luați doza obișnuită de WELIREG a doua zi.

Dacă vomitați după ce ați luat WELIREG, nu luați o altă doză. Luați doza obișnuită de WELIREG a doua zi.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

WELIREG poate provoca următoarele reacții adverse, care pot fi grave (vezi pct. 2):

- număr scăzut de celule roșii (anemie) (foarte frecvente, pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- niveluri scăzute de oxigen în sânge (hipoxie) (foarte frecvente, pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- dificultăți la respirație (dispnee) (foarte frecvente, pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

- senzație de oboseală (fatigabilitate)
- paloare a pielii
- dificultăți la respirație
- respirație dificilă
- durere în piept
- bătăi rapide ale inimii
- sau amețeli

Este posibil să aveți nevoie de o transfuzie de sânge dacă numărul de celule roșii din sânge este prea scăzut. Este posibil să aveți nevoie de oxigen suplimentar dacă nivelul de oxigen din sânge este prea scăzut.

Medicul dumneavoastră vă va face analize de sânge pentru a vă verifica numărul de celule roșii din sânge și pentru a măsura nivelul de oxigen din sânge înainte și în timpul tratamentului dumneavoastră cu WELIREG.

Alte reacții adverse care pot apărea:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- senzație de oboseală (fatigabilitate)
- senzație de amețală
- senzație de rău (greață)
- sângerare (hemoragie) (inclusiv sângerare la nivelul creierului și măduvei spinării dacă aveți hemangioblastoame ale sistemului nervos central asociate bolii von Hippel-Lindau)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- creștere în greutate

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează WELIREG

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe folia blisterului și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de manipulare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține WELIREG

- * Substanța activă este belzutifan. Fiecare comprimat filmat conține belzutifan 40 mg.
- * Celelalte componente sunt croscarmeloză sodică (E468) (vezi „WELIREG conține sodiu” la pct. 2), acetat succinat de hipromeloză, stearat de magneziu (E470b), manitol (E421), celuloză microcristalină (E460) și dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551). Învelișul filmat conține indigo carmin – lac de aluminiu (E132), macrogol (E1521), alcool polivinilic (E1203), talc (E553b), dioxid de titan (E171).

Cum arată WELIREG și conținutul ambalajului

WELIREG este un comprimat filmat oval, de culoare albastră, cu „177” marcat pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față. WELIREG este disponibil în blistere din aluminiu/aluminiu. Fiecare ambalaj conține 30 comprimate filmate. Fiecare ambalaj multiplu conține 90 (3 cutii a câte 30) comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie disponibile în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: + 371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

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

Tel: +386 1 5204 201

msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.