

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

WELIREG 40 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg belzutifanu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Modrá oválná tableta o rozměrech přibližně 13 x 8 mm, s vyraženým „177“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom ledvin (RCC)

Přípravek WELIREG je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pokročilým světlóbuňčným karcinomem ledvin, který progredoval po dvou nebo více liniích léčby zahrnujících léčbu inhibitory PD-(L)1 a nejméně dvě anti-VEGF terapie.

Nádory související s von Hippelovou-Lindauovou (VHL) chorobou

Přípravek WELIREG je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s von Hippelovou-Lindauovou chorobou, kteří vyžadují léčbu souvisejícího lokalizovaného karcinomu ledvin (RCC), hemangioblastomů centrálního nervového systému (CNS) nebo neuroendokrinních nádorů pankreatu (pNET) a pro které nejsou lokalizované procedury vhodné.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahajovat a musí na ni dohlížet specializovaný lékař se zkušenostmi s léčbou rakoviny.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku WELIREG je 120 mg belzutifanu (tři 40mg tablety) podávaná jednou denně ve stejnou denní dobu každý den.

Léčba má pokračovat do progrese onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity.

Vynechaná dávka

Pokud se dávka přípravku WELIREG vynechá, lze ji užít co nejdříve stejný den. Příští den se má pokračovat pravidelnou denní dávkou. K náhradě vynechané dávky se nemají užívat dodatečné tablety.

Pokud kdykoli po užití přípravku WELIREG dojde ke zvracení, nemá se užívat další dávka. Příští dávka se má užít následující den.

Úpravy dávky

Úpravy dávky přípravku WELIREG při nežádoucích účincích jsou shrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1: doporučené úpravy dávky

Nežádoucí účinky	Závažnost*	Úprava dávky
Anémie (viz bod 4.4)	Stupeň 3 (hemoglobin < 8 g/dl; < 4,9 mmol/l; < 80 g/l; indikována transfuze)	• Vysaďte, dokud se neupraví na $\leq$ stupeň 2 • Obnovte na stejné nebo snížené dávce (snižte o 40 mg); zvažte ukončení léčby v závislosti na závažnosti a perzistenci anémie
	Stupeň 4 (život ohrožující důsledky nebo je indikována urgentní intervence)	• Vysaďte, dokud se neupraví na $\leq$ stupeň 2 • Obnovte na snížené dávce (snižte o 40 mg) nebo trvale ukončete při recidivě stupně 4
Hypoxie (viz bod 4.4)	Asymptomatická stupně 3 (snížená saturace kyslíkem v klidu (např. pulzní oxymetr < 88 % nebo Pa O ₂ $\leq$ 55 mm Hg))	• Možnost pokračovat nebo vysadit, dokud se neupraví na $\leq$ stupeň 2 • Obnovte na snížené dávce (snižte o 40 mg) nebo ukončete v závislosti na závažnosti a perzistenci hypoxie
	Symptomatická stupně 3 (snížená saturace kyslíkem v klidu (např. pulzní oxymetr < 88 % nebo Pa O ₂ $\leq$ 55 mm Hg))	• Vysaďte, dokud se neupraví na $\leq$ stupeň 2 • Obnovte na snížené dávce (snižte o 40 mg) nebo ukončete v závislosti na závažnosti a perzistenci hypoxie
	Stupeň 4 (život ohrožující postižení dýchacích cest; potřebná urgentní intervence (např. tracheotomie nebo intubace))	• Trvale ukončete

Nežádoucí účinky	Závažnost*	Úprava dávky
Jiné nežádoucí účinky (viz bod 4.8)	Stupeň 3	• Vysaďte, dokud se neupraví na $\leq$ stupeň 2 • Zvažte obnovení na snížené dávce (snížte o 40 mg) v závislosti na závažnosti a perzistenci • Při recidivě stupně 3 trvale ukončete
	Stupeň 4	• Trvale ukončete

*Na základě *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE), verze 5.0

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších pacientů není doporučena žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně terminálního stadia, není doporučena žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $\leq$ horní hranice normálních hodnot (ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) $>$ ULN nebo celkový bilirubin $>$ 1x až 1,5x ULN a jakákoli hodnota AST) nebo se středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin v rozmezí $>$ 1,5x ULN a $\leq$ 3x ULN a jakákoli hodnota AST nebo skóre B dle Childa a Pugh) žádná úprava dávky není doporučena. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl belzutifan studován (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí do 18 let nebyly stanoveny (viz bod 5.1). Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek WELIREG je určen k perorálnímu podání.

Tablety je nutno polykat celé a lze je užívat bez ohledu na jídlo. Tablety se nesmí dělit, drtit ani žvýkat, protože není známo, zda to má vliv na absorpci belzutifanu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství u pacientek s nádory souvisejícími s VHL (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Anémie

U pacientů léčených belzutifanem v klinických studiích byla hlášena anémie (viz bod 4.8). Před zahájením léčby belzutifanem a pravidelně v jejím průběhu je nutno pacienty sledovat s ohledem na anémii. U pacientů, u kterých se vyvine anémie stupně 3, je nutno belzutifan vysadit a pacienty je nutno léčit v souladu se standardní lékařskou praxí, včetně podávání látek stimulujících tvorbu erytrocytů (*erythropoiesis-stimulating agent*, ESA), dokud se neupraví na $\leq$ stupeň 2 (další informace viz informace o předepisování ESA). Při recidivující anémii stupně 3 je nutno podávání belzutifanu ukončit. U pacientů, u kterých se vyvine anémie stupně 4, je nutno belzutifan vysadit a při recidivující anémii stupně 4 je nutno léčbu přípravkem trvale ukončit (viz bod 4.2).

Hypoxie

U pacientů léčených belzutifanem v klinických studiích byla hlášena hypoxie (viz bod 4.8). Před zahájením léčby belzutifanem a pravidelně v jejím průběhu je nutno u pacientů pomocí pulzní oxymetrie sledovat saturaci kyslíkem. Při asymptomatické hypoxii stupně 3 je nutno zvážit poskytnutí doplňkového kyslíku a zda v léčbě pokračovat nebo ji vysadit. Pokud se léčba vysadí, je nutno belzutifan znovu nasazovat ve snížené dávce. U pacientů, kteří mají symptomatickou hypoxii stupně 3, je nutno belzutifan vysadit a léčit hypoxii, přičemž belzutifan je nutno znovu nasazovat ve snížené dávce. Pokud symptomatická hypoxie nadále recidivuje, je nutno léčbu ukončit. Při hypoxii stupně 4 je nutno léčbu trvale ukončit (viz bod 4.2).

Embryofetální toxicita: ženy ve fertilním věku

Belzutifan může u lidí způsobit poškození embrya/plodu, včetně ztráty plodu (viz body 4.6 a 5.3). U žen ve fertilním věku je před zahájením léčby belzutifanem nutno ověřit těhotenský stav.

Ženy ve fertilním věku musí kvůli potenciálnímu riziku pro plod během léčby belzutifanem a nejméně 1 týden po poslední dávce používat vysoce účinné antikoncepční metody (viz body 4.5 a 4.6).

Krvácení do CNS u pacientů s hemangioblastomy CNS souvisejícími s VHL chorobou (CNS-HB)

Krvácení do CNS, včetně fatálního, bylo pozorováno u pacientů s CNS-HB souvisejícími s VHL chorobou. U pacientů s CNS-HB souvisejícími s VHL chorobou, kteří jsou léčeni belzutifanem, mají být lékaři ostražití, pokud jde o příznaky nebo známky krvácení do CNS.

Informace o pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie *in vitro* a farmakogenomické studie ukazují, že belzutifan se metabolizuje prostřednictvím UGT2B17 a CYP2C19 a že v závislosti na koncentraci indukuje CYP3A4.

Vliv belzutifanu na jiné léčivé přípravky

Současné podávání belzutifanu se substráty CYP3A4, včetně hormonální antikoncepce, snižuje koncentrace substrátů CYP3A4, což u těchto substrátů může snižovat účinnost. Rozsah tohoto poklesu může být výraznější u pacientů, kteří jsou duálními pomalými metabolizátory na UGT2B17 a CYP2C19 (viz bod 5.2). Současnému podávání belzutifanu s citlivými substráty CYP3A4, u kterých může minimální pokles koncentrace vést k terapeutickému selhání daného substrátu, je nutno se vyhnout. Pokud se současnému podávání vyhnout nelze, zvyšte dávku citlivého substrátu CYP3A4 v souladu s jeho souhrnem údajů o přípravku.

Současné podávání belzutifanu s hormonální antikoncepcí může vést k jejímu selhání (viz body 4.4 a 4.6) nebo k silnějšímu krvácení mimo menstruační cyklus. Pacientky užívající hormonální antikoncepci je nutno poučit, aby během léčby belzutifanem používaly alternativní nehormonální antikoncepční metodu nebo aby jejich partner používal kondom.

V klinické studii vedlo opakované podání 120 mg belzutifanu jednou denně ke 40% snížení plochy pod křivkou (AUC) midazolamu, což je vliv konzistentní se slabým induktorem CYP3A4. U pacientů s vyššími plazmatickými expozicemi belzutifanu může belzutifan vykazovat středně silnou indukci CYP3A4 (viz bod 5.2).

Na základě údajů *in vitro* se při klinicky relevantních expozicích očekává inhibice MATE- 2K belzutifanem, přičemž inhibici MATE1 nelze vyloučit.

Belzutifan je induktor CYP2B6 a CYP2C8 *in vitro*. Výzkumy *in vivo* nebyly provedeny. Současné podávání s belzutifanem může vést ke klinicky významnému snížení plazmatické koncentrace citlivých substrátů CYP2B6 a/nebo CYP2C8.

Vliv jiných léčivých přípravků na belzutifan

Současné podávání belzutifanu s inhibitory UGT2B17 nebo CYP2C19 zvyšuje plazmatické expozice belzutifanu, což může zvyšovat incidenci a závažnost nežádoucích účinků belzutifanu. Pacienty je nutno sledovat s ohledem na anémii a hypoxii, přičemž dávku belzutifanu je nutno snížit podle doporučení.

Účinky silných induktorů CYP2C19 na expozici belzutifanu nebyly dosud studovány.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

U žen ve fertilním věku je před zahájením léčby belzutifanem nutno ověřit těhotenský stav.

Pokud je belzutifan podáván těhotné ženě, může způsobit poškození embrya/plodu, včetně ztráty plodu (viz body 4.4 a 5.3). Ženy ve fertilním věku je nutno o potenciálním riziku pro plod informovat.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby belzutifanem a nejméně 1 týden po poslední dávce používat vysoce účinné antikoncepční metody. Užívání belzutifanu může snižovat účinnost hormonální antikoncepce. Pacientky užívající hormonální antikoncepci je nutno poučit, aby během léčby belzutifanem používaly alternativní nehormonální antikoncepční metodu nebo aby jejich partner používal kondom (viz bod 4.5).

Těhotenství

Údaje o podávání belzutifanu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Karcinom ledvin

Belzutifan nesmí být užíván během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu belzutifanem.

Nádory související s von Hippelovou-Lindauovou (VHL) chorobou

Belzutifan je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Pokud během léčby belzutifanem dojde k otěhotnění, léčba musí být přerušena.

Kojení

K dispozici nejsou žádné údaje o přítomnosti belzutifanu nebo jeho metabolitů v mateřském mléce, o jejich účincích na kojené dítě nebo na tvorbu mléka. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojených dětí doporučte ženám, aby během léčby belzutifanem a 1 týden po poslední dávce nekojily.

Fertilita

Na základě zjištění u zvířat může belzutifan u mužů a žen s reprodukčním potenciálem zhoršovat fertilitu (viz bod 5.3). Pacienty je nutno o tomto potenciálním riziku poučit. Není známo, zda je tento vliv reverzibilní.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Belzutifan má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání belzutifanu se může objevit závrať a únava (viz bod 4.8).

Pacienty je nutno poučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje, dokud si nebudou dostatečně jisti, že na ně léčba belzutifanem nemá nepříznivý vliv.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost belzutifanu byla hodnocena v klinických studiích u 576 pacientů s pokročilými solidními nádory a s VHL chorobou souvisejícími lokalizovanými nádory léčených 120 mg belzutifanu jednou denně. Medián trvání expozice belzutifanu byl 9,2 měsíce (rozmezí: 0,1 až 55,4 měsíce).

Nejčastějšími nežádoucími účinky během léčby belzutifanem byly anémie (84,2 %), únava (42,7 %), nauzea (24,1 %), dušnost (21,4 %), závrať (17,9 %) a hypoxie (16,3 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3 nebo 4 byly anémie (28,8 %) a hypoxie (12,2 %). Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly hypoxie (7,1 %), anémie (4,7 %) a dušnost (1,2 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušení podávání belzutifanu byly anémie (7,1 %), hypoxie (5,4 %), únava (2,6 %), nauzea (2,4 %), dušnost (1,7 %) a závrať (1,6 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími ke snížení dávky belzutifanu byly hypoxie (6,3 %), anémie (3,8 %) a únava (1,7 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k vysazení belzutifanu byla hypoxie (1,4 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v souhrnném souboru údajů o pacientech léčených belzutifanem (n=576) nebo hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 2. Tyto účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 2: nežádoucí účinky u pacientů léčených belzutifanem*

Nežádoucí účinek	Všechny stupně	Stupeň 3 – 4
Poruchy krve a lymfatického systému		
Anémie†	Velmi časté	Velmi časté
Poruchy nervového systému		
Závrať	Velmi časté	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Dušnost	Velmi časté	Časté
Hypoxie	Velmi časté	Velmi časté
Cévní poruchy		
Krvácení†‡#	Velmi časté	Časté
Gastrointestinální poruchy		
Nauzea	Velmi časté	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Únava	Velmi časté	Časté
Vyšetření		
Zvýšení tělesné hmotnosti	Časté	Časté

*Frekvence nežádoucího účinku uvedené v tabulce 2 mohou zahrnovat příspěvky základního onemocnění.

†Pojem anémie zahrnuje anémii a pokles hemoglobinu

‡Zahrnuje různé krvácivé příhody z různých míst, které nejsou uvedeny jednotlivě.

Krvácení, která se objevila u 5 nebo více pacientů léčených belzutifanem, byla: hematurie, hemoptýza, kontuze a epistaxe (jakéhokoli stupně); a hematurie (stupně 3-4).

#Zahrnuje krvácení do CNS (byl pozorován fatální případ) (viz bod 4.4).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Anémie (viz bod 4.4)

Anémie se vyskytla u 83 % pacientů s pokročilým RCC léčených belzutifanem, 32 % mělo anémii stupně 3 a 0,5 % stupně 4. Medián doby do nástupu anémie byl 29 dní (rozmezí: 1 den až 27 měsíců). Z pacientů s anémií 22 % dostávalo pouze transfuze, 20 % pacientů dostávalo pouze ESA a 14 % dostávalo jak transfuze, tak ESA. Medián počtu dávek ESA podaných pacientům byl 6,5 (rozmezí: 1 - 87). Pacienti dostávali ESA na základě hladin hemoglobinu a podle rozhodnutí lékaře (viz bod 5.1).

Anémie se vyskytla u 90,2 % pacientů s nádory souvisejícími s VHL chorobou léčených belzutifanem, 11,5 % pacientů mělo anémii stupně 3. Medián doby do nástupu anémie všech stupňů byl 30 dní (rozmezí: 1 den až 8 měsíců). Z pacientů s anémií 1,8 % dostávalo pouze transfuze, 16,4 % pacientů dostávalo pouze ESA a 9,1 % dostávalo jak transfuze, tak ESA. Medián počtu dávek ESA podaných pacientům byl 5 (rozmezí: 1 - 35). Pacienti dostávali ESA na základě hladin hemoglobinu a podle rozhodnutí lékaře (viz bod 5.1).

Incidence anémie stupně 3 se u pacientů s výchozími hladinami hemoglobinu < 12 g/dl zvyšovala s vyšší expozicí belzutifanu (viz bod 4.4).

Hypoxie (viz bod 4.4)

Hypoxie se vyskytla u 15 % pacientů s pokročilým RCC léčených belzutifanem, přičemž 10 % pacientů mělo hypoxii stupně 3 a 0,3 % pacientů mělo hypoxii stupně 4. Z pacientů s hypoxií bylo 70 % léčeno oxygenoterapií. Medián doby do nástupu hypoxie byl 31 dní (rozmezí: 1 den až 21 měsíců).

Hypoxie (stupně 3) byla hlášena u 1,6 % pacientů s nádory souvisejícími s VHL chorobou léčených belzutifanem. Doba do nástupu hypoxie byla 56 dní.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Na předávkování belzutifanem není žádná specifická léčba. Při podezření na předávkování belzutifanem vysaďte, pokud je to nezbytné, a poskytněte podpurnou péči. Nejvyšší klinicky studovaná dávka belzutifanu byla 240 mg v celkové denní dávce (120 mg dvakrát denně nebo 240 mg jednou denně). Při dávce 120 mg dvakrát denně se objevila hypoxie stupně 3 a při dávce 240 mg jednou denně se objevila trombocytopenie stupně 4.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika. ATC kód: L01XX74

Mechanismus účinku

Belzutifan je inhibítor transkripčního faktoru zvaného hypoxií indukovaný faktor 2 alfa (HIF-2 α). Při normálních hladinách kyslíku je HIF-2 α určen proteinem VHL k degradaci. Narušení funkce proteinu VHL vede k hromadění HIF-2 α . V důsledku toho se HIF-2 α přenáší do jádra a reguluje expresi genů spojených s proliferací buněk, angiogenezí a růstem nádoru. Belzutifan se váže na HIF-2 α a za podmínek hypoxie nebo narušení funkce proteinu VHL blokuje interakci HIF-2 α -HIF-1 β , což vede ke snížené transkripci a expresi genů, na které cílí HIF-2 α .

Farmakodynamické účinky

Jako farmakodynamický marker inhibice HIF-2 α byly u pacientů sledovány cirkulující plazmatické hladiny erythropoetinu (EPO). Bylo pozorováno, že snížení EPO jsou závislá na dávce/expozici a že vykazují stagnující vliv na snížení při expozicích dosahovaných při dávkách nad 120 mg jednou denně. K maximální supresi EPO došlo po 2 týdnech souvislého podávání belzutifanu (průměrná hodnota procentuálního poklesu z výchozích hodnot byla přibližně 60 %). Průměrné hodnoty hladin EPO se po 12 týdnech léčby postupně vrátily na výchozí hodnoty.

Při doporučené dávce (120 mg jednou denně) belzutifanu nedošlo k žádným klinicky relevantním účinkům na interval QTc.

Klinická účinnost

Klinická studie u dospělých pacientů s pokročilým karcinomem ledvin (RCC)

Účinnost belzutifanu byla hodnocena ve studii LITESPARK-005, otevřeně, randomizované, aktivním komparátorem kontrolované klinické studii fáze 3 porovnávající belzutifan s everolimem u 746 pacientů s neresekovatelným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím světlobuněčným RCC, který progredoval po léčbě inhibítor kontrolního bodu PD-1/L1 a anti-VEGF terapii podávaných buď v sekvenci, nebo v kombinaci. Pacienti mohli dostávat až 3 předchozí terapeutické režimy a museli mít měřitelné onemocnění podle RECIST v1.1. Do studie nebyli zařazeni pacienti s hypoxií, aktivními metastázami do CNS a klinicky významným onemocněním srdce. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do ramene léčeného 120 mg belzutifanu nebo do ramene léčeného 10 mg

everolimu podávaných perorálně jednou denně. Randomizace byla stratifikována podle rizikových kategorií dle *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC) (dobrá versus střední versus špatná) a počtu předchozích anti-VEGF terapií (1 versus 2 - 3).

Pacienti byli vyšetřeni radiologicky v 9. týdnu po datu randomizace, pak byli vyšetřováni každých 8 týdnů až do 49. týdne a následně každých 12 týdnů.

Ze 746 pacientů ve studii LITESPARK-005 dostalo 369 pacientů dvě nebo více linií léčby zahrnující inhibitor PD-(L)1 a nejméně dvě anti-VEGF terapie. Výchozí charakteristiky těchto pacientů byly: medián věku 63 let (rozmezí: 33 až 82 let), 40 % bylo ve věku 65 let nebo starší; 11 % bylo ve věku 75 let nebo starší; 79 % muži; 78 % běloši; 12 % Asijci; 1 % černoši nebo Afroameričané; 42 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 56 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 1. Předchozí linie léčby: 17 % pacientů mělo 2, 81 % mělo 3 a 2 % měla 4 linie předchozí léčby. Distribuce pacientů podle rizikové kategorie dle IMDC byla 22 % dobrá, 66 % střední a 12 % špatná.

Primárními parametry hodnocení účinnosti byly přežití bez progresu nemoci (PFS) měřené BICR za využití RECIST v1.1 a celkové přežití (OS). Sekundární parametry hodnocení účinnosti zahrnovaly výskyt objektivní odpovědi (ORR) a trvání odpovědi (DOR) stanovené BICR za využití RECIST v1.1. Při předem specifikované průběžné analýze (medián doby sledování 13,5 měsíce [rozmezí: 0,2 až 31,8 měsíce]) tato studie prokázala statisticky významné zlepšení PFS (HR: 0,75 [95% CI 0,63; 0,90], p-hodnota 0,00077) a ORR (21,9 % versus 3,5 %, p-hodnota < 0,00001) v celkové populaci u pacientů randomizovaných do ramene léčeného belzutifanem v porovnání s everolimem.

Tabulka 3 shrnuje klíčové parametry účinnosti v podskupině pacientů, kteří dostali dvě nebo více linií léčby zahrnující inhibitor PD-(L)1 a nejméně dvě anti-VEGF terapie, ve studii LITESPARK-005. Kaplanovy-Meierovy křivky PFS a OS jsou uvedeny na obrázcích 1 a 2.

Tabulka 3: výsledky účinnosti (hodnocení BICR) u pacientů, kteří dostali dvě nebo více linií léčby zahrnující inhibitor PD-(L)1 a nejméně dvě anti-VEGF terapie, ve studii LITESPARK-005

Cílový parametr	Belzutifan n=187	Everolimus n=182
PFS*		
Počet příhod, n (%)	127 (67,9 %)	130 (71,4 %)
Medián [†] PFS v měsících (95% CI)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
Poměr rizik [‡] (95% CI)	0,73 (0,57; 0,94)	
OS[§]		
Počet příhod, n (%)	128 (68,1 %)	125 (68,7 %)
Medián [†] OS v měsících (95% CI)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
Poměr rizik [‡] (95% CI)	0,94 (0,74; 1,21)	
ORR* % (95% CI)	24,1 % (18,1; 30,8)	3,3 % (1,2; 7,0)
Úplná odpověď, n (%)	5 (2,7 %)	0 (0 %)
Částečná odpověď, n (%)	40 (21,4 %)	6 (3,3 %)
Trvání odpovědi*		
Medián v měsících (rozmezí)	NR (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

* Na základě první předem specifikované průběžné analýzy (medián doby sledování 13,5 měsíce).

[†] Na základě metody odhadu limitu produktu (Kaplanovy-Meierovy) pro cenzorovaná data.

[‡] Na základě Coxova regresního modelu

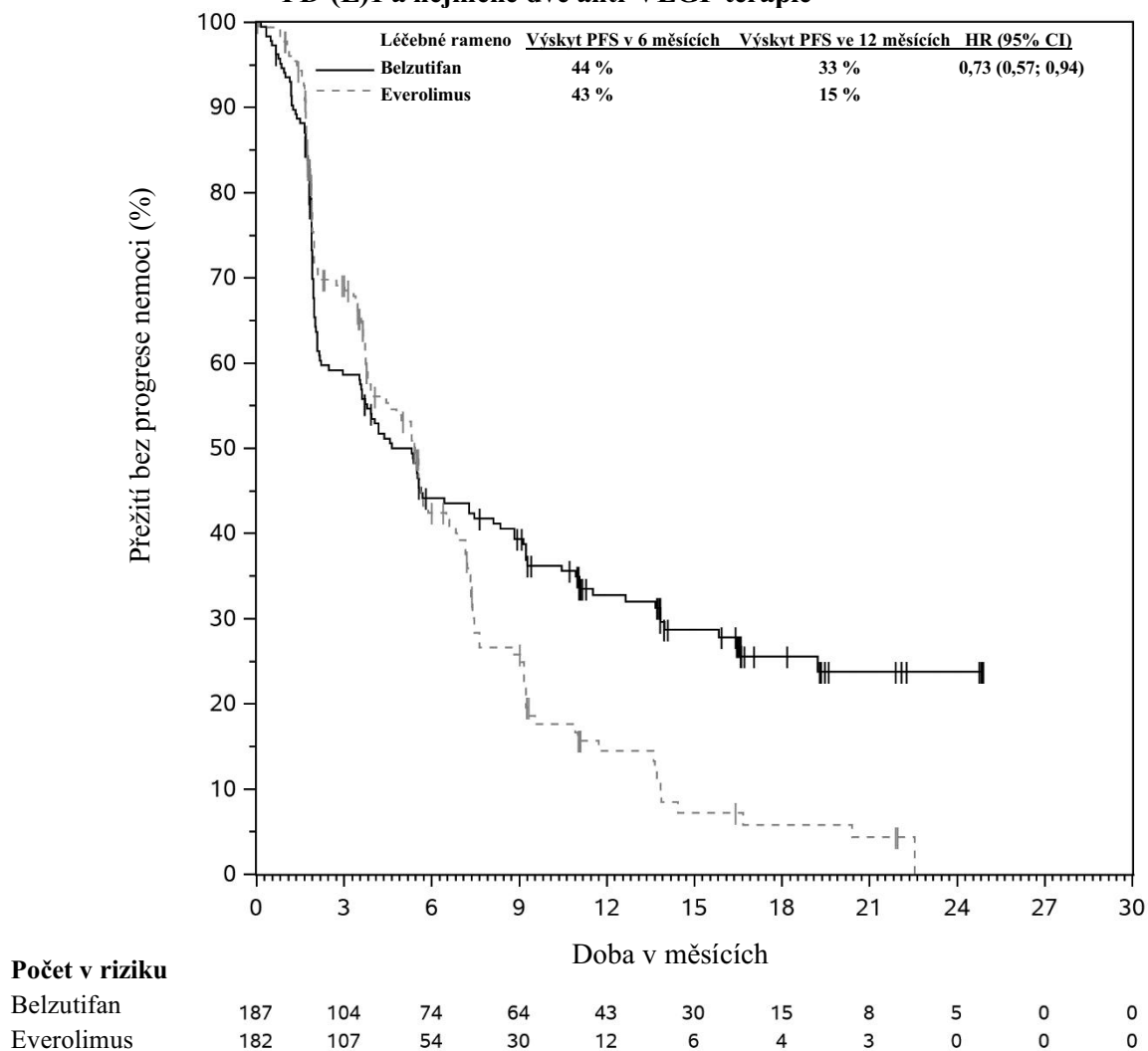
[§] Na základě konečné analýzy (medián doby sledování 19,6 měsíce)

+ Označuje probíhající odpověď

NR = Nebylo dosaženo

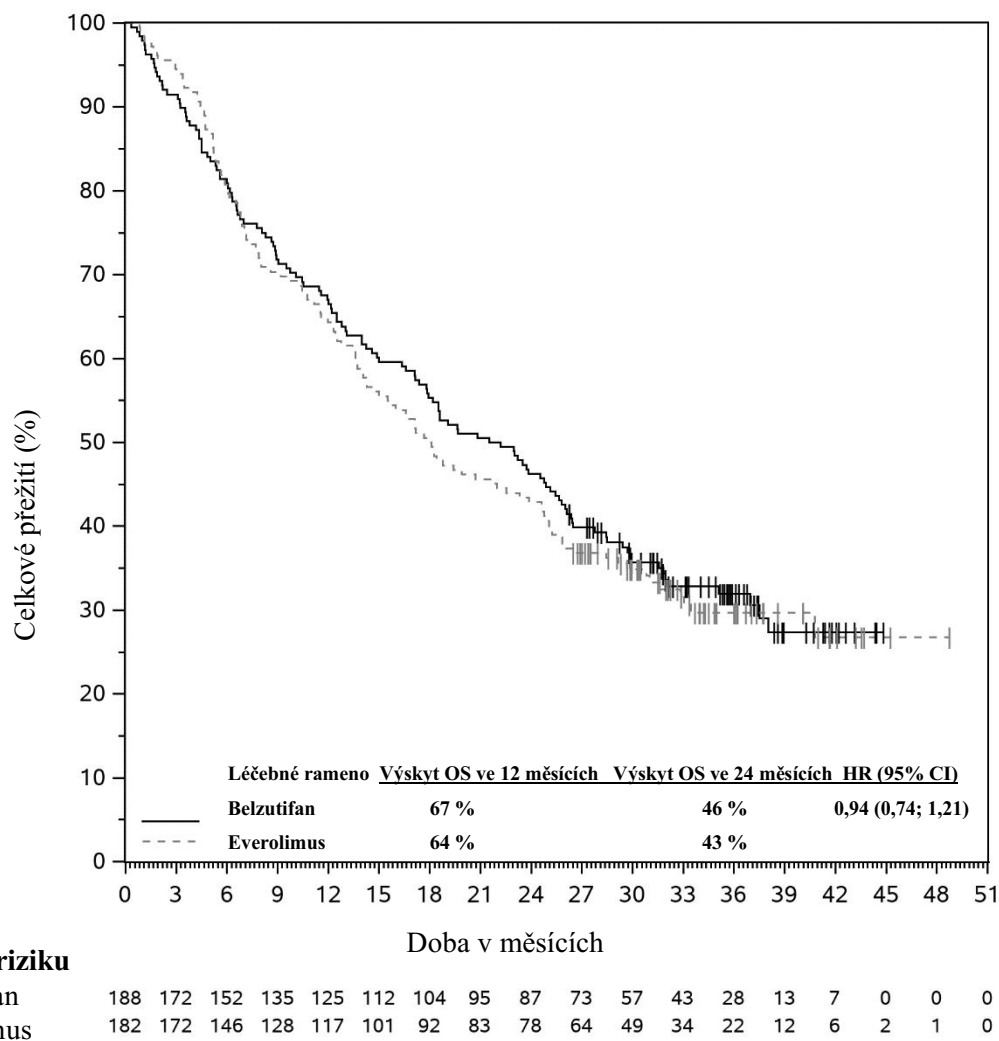
Medián doby do odpovědi (TTR, *time to response*) byl 3,7 měsíce (rozmezí: 1,7 – 16,6) v rameni léčeném belzutifanem a 3,0 měsíce (rozmezí: 1,8 – 5,4) v rameni léčeném everolimem (medián doby sledování 13,5 měsíce) v podskupině pacientů, kteří dostali dvě nebo více linií léčby zahrnující inhibitor PD-L(1) a nejméně dvě anti-VEGF terapie, ve studii LITESPARK-005.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce nemoci podle léčebného ramene ve studii LITESPARK-005 u pacientů, kteří dostali dvě nebo více linií léčby zahrnující inhibitor PD-(L)1 a nejméně dvě anti-VEGF terapie*



* Medián doby sledování 13,5 měsíce

Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii LITESPARK-005 u pacientů, kteří dostali dvě nebo více linií léčby zahrnující inhibitor PD-(L)1 a nejméně dvě anti-VEGF terapie*



* Medián doby sledování 19,6 měsíce

Klinická studie u dospělých pacientů s nádory souvisejícími s von Hippelovou-Lindauovou (VHL) chorobou

Účinnost belzutifanu byla hodnocena ve studii LITESPARK-004, otevřené klinické studii fáze 2 u 61 pacientů s VHL chorobou, kteří měli nejméně jeden měřitelný solidní nádor (definováno podle RECIST v1.1) lokalizovaný v ledvině a kteří nevyžadovali okamžitý chirurgický výkon. Pacienti rovněž mohli mít jiné nádory související s VHL chorobou, jako jsou hemangioblastomy CNS a pNET. Pacienti dostávali belzutifan v dávce 120 mg jednou denně. Pacienti byli vyšetřeni radiologicky přibližně 12 týdnů po zahájení léčby a následně každých 12 týdnů. V léčbě se pokračovalo do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Bylo požadováno, aby pacienti měli výkonnostní stav dle ECOG 0 nebo 1. Do studie nebyli zařazeni pacienti, kteří měli jakékoli známky metastazujícího onemocnění, buď RCC nebo jiných nádorů souvisejících s VHL chorobou, bezodkladně potřebovali chirurgický výkon k léčbě nádoru, během 4 týdnů před zařazením do studie podstoupili jakýkoli velký chirurgický výkon, během 6 měsíců před podáním hodnoceného léčiva měli jakoukoli velkou kardiovaskulární příhodu nebo předtím podstoupili systémovou léčbu RCC souvisejícího s VHL chorobou.

U 61 pacientů zařazených do studie LITESPARK-004 byly populační charakteristiky: medián věku 41 let, 3,3 % ve věku 65 let nebo starší; 52,5 % muži; 90,2 % běloši; a 82,0 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 16,4 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 1. Sedmdesát sedm procent pacientů předtím podstoupilo chirurgický výkon kvůli RCC. Další nádory související s VHL chorobou u pacientů

zahrnovaly pankreatické léze (100,0 %), z nichž 36,1 % byly neuroendokrinní nádory pankreatu, hemangioblastomy CNS (82,0 %) a angiomy sítnice (19,7 %).

Primárním parametrem hodnocení účinnosti léčby RCC souvisejícího s VHL chorobou byl ORR měřený radiologickým vyšetřením pomocí RECIST v1.1, hodnocený centrální nezávislou komisí (IRC). Další parametry hodnocení účinnosti zahrnovaly DOR a TTR. ORR a DOR u dalších nádorů souvisejících s VHL chorobou byly hodnoceny jako sekundární parametry hodnocení.

Tabulka 4 shrnuje výsledky účinnosti u RCC nádorů souvisejících s VHL chorobou ve studii LITESPARK-004 na základě průběžné analýzy s mediánem doby sledování 49,7 měsíce.

Tabulka 4: výsledky účinnosti u RCC nádorů souvisejících s VHL chorobou ve studii LITESPARK-004

Cílový parametr	Belzutifan n=61
ORR* % (95% CI)	67,2 % (54,0; 78,7)
Úplná odpověď	11,5 %
Částečná odpověď	55,7 %
Trvání odpovědi†	
Medián v měsících (rozmezí)	NR (8,6+; 44,4+)
% s trváním ≥ 12 měsíců	100,0 %
Doba do odpovědi	
Medián v měsících (rozmezí)	11,1 (2,7; 41,2)

Údaje o účinnosti s mediánem sledování 49,7 měsíce (datum uzávěrky 3. dubna 2023)

* Odpověď: nejlepší objektivní odpověď jako potvrzená úplná odpověď nebo částečná odpověď

† Na základě Kaplanových-Meierových odhadů

+ Označuje trvající odpověď

NR = Nebylo dosaženo

Parametry hodnocení účinnosti léčby u dalších nádorů souvisejících s VHL chorobou zahrnovaly ORR a DOR, hodnocené IRC za využití RECIST v1.1. Tyto výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: výsledky účinnosti belzutifanu u dalších nádorů souvisejících s VHL chorobou

	Belzutifan n=61	
Cílový parametr	Pacienti s hodnotitelnými hemangioblastomy CNS n=50	Pacienti s hodnotitelnými neuroendokrinními nádory pankreatu n=22
ORR* % (95% CI)	48 % (33,7; 62,6)	90,9 % (70,8; 98,9)
Úplná odpověď	8,0 %	50,0 %
Částečná odpověď	40,0 %	40,9 %
Trvání odpovědi†		
Medián v měsících (rozmezí)	NR (0,0+; 47,5+)	NR (11,0+; 48,3+)
% s trváním ≥ 12 měsíců	95,5 %	100,0 %

Údaje o účinnosti s mediánem sledování 49,7 měsíce (datum uzávěrky 3. dubna 2023)

* Odpověď: nejlepší objektivní odpověď jako potvrzená úplná odpověď nebo částečná odpověď

† Na základě Kaplanových-Meierových odhadů

+ Označuje trvající odpověď

NR = Nebylo dosaženo

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s belzutifanem u všech podskupin pediatrické populace s neoplazmaty ledvin a VHL chorobou (pro pediatrické použití viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika belzutifanu je u zdravých subjektů a pacientů se solidními nádory, včetně pokročilého RCC, podobná. Na základě populační farmakokinetické analýzy je u pacientů léčených 120 mg belzutifanu v rovnovážném stavu simulovaná geometrická průměrná hodnota (CV%) $C_{\max}$ 1,5 $\mu\text{g/ml}$ (46 %) a $\text{AUC}_{0-24\text{hod}}$ je 20,8 $\mu\text{g}\cdot\text{hod/ml}$ (64 %). Rovnovážného stavu se dosáhne přibližně za 3 dny.

Absorpce

Po jednorázovém perorálním podání 120 mg belzutifanu nastaly maximální plazmatické koncentrace (medián $T_{\max}$) belzutifanu 1 až 2 hodiny po podání.

Vliv potravy

Vysoce kalorické jídlo s vysokým obsahem tuku oddálilo maximální plazmatické koncentrace belzutifanu o přibližně 2 hodiny, nicméně to na expozici (AUC) nemělo žádný vliv. Po požití vysoce kalorického jídla s vysokým obsahem tuku došlo k mírnému poklesu $C_{\max}$ o 24 %, nicméně to nebylo klinicky významné. Proto lze belzutifan užívat bez ohledu na jídlo.

Distribuce

Na základě populační farmakokinetické analýzy je průměrná hodnota (CV%) distribučního objemu 120 litrů (28,5 %). Vazba na plazmatické proteiny belzutifanu je 45 %. Poměr koncentrací krev-plazma belzutifanu je 0,88.

Biotransformace

Belzutifan se primárně metabolizuje prostřednictvím UGT2B17 a CYP2C19 a menší měrou prostřednictvím CYP3A4. Jak UGT2B17, tak CYP2C19 vykazují genetické polymorfismy (viz část „Zvláštní populace - Duální pomalí metabolizátoři na UGT2B17 a CYP2C19“).

Hodnocení lékových interakcí in vitro

Belzutifan je substrátem UGT2B17, CYP2C19 a CYP3A4. Aktivní transport není důležitou determinantou dispozice belzutifanu. Belzutifan není inhibítozem enzymů CYP, enzymů UGT ani transportérů s výjimkou MATE-2K a potenciálně MATE1. Belzutifan neindukuje CYP1A2, nicméně belzutifan způsobem závislým na dávce indukuje CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4 (viz bod 4.5).

Eliminace

Na základě populační farmakokinetické analýzy je průměrná hodnota (CV%) clearance 5,89 l/hod (60,6 %) a průměrná hodnota poločasu eliminace je přibližně 14 hodin.

Po perorálním podání radioaktivně značeného belzutifanu zdravým subjektům bylo přibližně 49,6 % dávky vyloučeno v moči a 51,7 % ve stolici (primárně jako inaktivní metabolity). Přibližně 6 % dávky bylo zachyceno v moči v nezměněné formě.

Linearita

Plazmatické $C_{\max}$ a AUC se v dávkovém rozmezí 40 mg až 120 mg zvyšovaly proporcionálně.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy pro belzutifan u zdravých subjektů a pacientů s rakovinou nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v průměrné expozici belzutifanu mezi subjekty s normální funkcí ledvin a těmi s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin (hodnoceno pomocí odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR)). Ve specializované farmakokinetické studii se expozice belzutifanu ($AUC_{0-\infty}$) snížila o 6 % a zvýšila o 14 % u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin před a po hemodialýze, v uvedeném pořadí (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Na základě populační farmakokinetické analýzy pro belzutifan u zdravých subjektů a pacientů s rakovinou nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v průměrné expozici belzutifanu mezi subjekty s normální funkcí jater (celkový bilirubin a $AST \leq ULN$) a těmi s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $\leq ULN$ a $AST > ULN$ nebo celkový bilirubin $> 1-$ až $1,5 \times ULN$ a jakákoli hodnota AST). Ve specializované farmakokinetické studii se expozice belzutifanu ($AUC_{0-\infty}$) zvýšila o 52 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre B dle Childa a Pugh). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nebyli hodnoceni (viz bod 4.2).

Duální pomalí metabolizátoři na UGT2B17 a CYP2C19

Pacienti, kteří jsou duálními pomalými metabolizátory na UGT2B17 a CYP2C19, mají vyšší expozice belzutifanu, což může zvyšovat incidenci a závažnost nežádoucích účinků belzutifanu, a musí být pečlivě sledováni (viz body 4.4 a 4.8).

Belzutifan se primárně metabolizuje prostřednictvím UGT2B17 a CYP2C19. Aktivita těchto enzymů se mezi jedinci nesoucími různé genetické varianty liší, což může mít vliv na koncentrace belzutifanu. Pomalí metabolizátoři jsou jedinci, u nichž se má za to, že nemají žádnou enzymatickou aktivitu. U pacientů, kteří jsou duálními pomalými metabolizátory na UGT2B17 a CYP2C19, může být CYP3A4 hlavní eliminační cestou. Přibližně 15 % bělochů, 11 % Latinoameričanů, 6 % Afroameričanů, 38 % lidí z jižní Asie a 70 % lidí z východní Asie patří mezi pomalé metabolizátory na UGT2B17. Přibližně 2 % bělochů, 1 % Latinoameričanů, 5 % Afroameričanů, 8 % lidí z jižní Asie a 13 % lidí z východní Asie patří mezi pomalé metabolizátory na CYP2C19. Přibližně 0,3 % bělochů, 0,1 % Latinoameričanů, 0,3 % Afroameričanů, 3 % lidí z jižní Asie a 9 % lidí z východní Asie patří mezi duální pomalé metabolizátory na UGT2B17 a CYP2C19. Předpokládané frekvence u japonské populace ohledně pomalého metabolismu na UGT2B17, CYP2C19 a duálního pomalého metabolismu na UGT2B17 a CYP2C19 jsou přibližně 77 %, 19 % a 15 %, v uvedeném pořadí. Na základě hlášených podílů představovaných hlavními rasovými/etnickými skupinami v populaci Spojených států amerických jsou předpokládané frekvence v populaci Spojených států amerických ohledně pomalého metabolismu na UGT2B17, CYP2C19 a duálního pomalého metabolismu na UGT2B17 a CYP2C19 přibližně 16 %, 3 % a 0,5 %, v uvedeném pořadí.

Vliv pomalého metabolismu na CYP2C19 a UGT2B17 na expozici belzutifanu byl hodnocen v populační farmakokinetické analýze. Na základě populačního farmakokinetického modelu se u pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory na CYP2C19, UGT2B17 nebo duálními pomalými metabolizátory na UGT2B17 a CYP2C19, očekává, že v porovnání s typickým referenčním pacientem (rychlý metabolizátor na UGT2B17, rychlý/středně rychlý metabolizátor na CYP2C19) budou mít při doporučené dávce 1,3-, 2,7- respektive 3,3krát vyšší expozice ($AUC_{0-24\text{hod}}$ v rovnovážném stavu). Na základě analýz expozice-odpověď ohledně účinnosti a bezpečnosti a profilu přínosů a rizik se žádná úprava dávky nedoporučuje.

Vliv věku, pohlaví, etnicity, rasy a tělesné hmotnosti

Na základě populační farmakokinetické analýzy nemají věk (rozmezí: 19 až 90 let), pohlaví, etnicita, rasa ani tělesná hmotnost (rozmezí: 42,1 až 166 kg) klinicky významný vliv na farmakokinetiku belzutifanu. Potenciální rozdíly v expozici mezi rasami jsou pravděpodobně důsledkem různých frekvencí metabolizujících enzymů (viz část „Zvláštní populace - *Duální pomalí metabolizátoři na UGT2B17 a CYP2C19*“).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita při opakovaném podání

Studie perorální toxicity při opakovaném podání u potkanů a psů trvající až 3 měsíce odhalily anémii při všech dávkách, včetně expozičních hladin nižších než hladiny při expozici u člověka. I když byla anémie reverzibilní, je pro člověka relevantní.

Kancerogeneze

Byla provedena 26týdenní studie kancerogenity u rasH2 transgenních myší s belzutifanem v dávkách až 600 mg/kg/den, což odpovídá expozicím až 28násobku expozice u člověka při schválené dávce. Žádné neoplastické nálezy související s belzutifanem nebyly pozorovány v žádné dávce a ve studii nebylo identifikováno žádné kancerogenní riziko.

Mutageneze

Belzutifan nebyl genotoxický v *in vitro* testech bakteriální mutageneze a mikrojaderných testech a v *in vivo* mikrojaderných testech u potkanů při expozici dosahující 1,7násobku expozice u člověka.

Reprodukční toxicita

Studie fertility nebyly s belzutifanem provedeny. V tříměsíční studii toxicity při opakovaném podání u potkanů byla při expozicích nižších, než je expozice u člověka při doporučené dávce 120 mg denně, pozorována ireverzibilní atrofie/degenerace varlat a oligospermie. U psů nebyla až do expozice podobné expozici u člověka žádná testikulární toxicita pozorována. V tříměsíčních studiích toxicity nebyly ani u potkanů, ani u psů zjištěny žádné nálezy na samičích pohlavních orgánech, ale HIF-2 α má funkční roli v děloze během implantace embrya a zahájení březosti u myší. Inhibice HIF-2 α působením belzutifanu má potenciál interferovat s implantací embrya, což vede k poškození samičí fertility.

Ve studii embryofetálního vývoje u potkanů vyvolávalo podávání belzutifanu během organogeneze až 100% embryofetální letalitu, sníženou tělesnou hmotnost plodu a abnormality skeletu plodu při expozicích podobných nebo nižších, než je expozice u člověka při doporučené dávce 120 mg denně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Acetát-sukcinát hypromelózy
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Mannitol (E 421)
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Mastek (E 553b)
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry.

Balení obsahující 30 potahovaných tablet.
Vícečetné balení obsahující 90 (3 balení po 30) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku WELIREG na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí s příslušnými národními orgány dohodnout na obsahu a formě příručky pro zdravotnické pracovníky, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů tohoto nástroje pro poradenství týkající se bezpečnosti. Karta pacienta je součástí balení.

Nástroje pro poradenství týkající se bezpečnosti jsou zaměřeny na informování o vhodných antikoncepčních opatřeních k prevenci otěhotnění u pacientek léčených belzutifanem.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, kde je přípravek WELIREG uváděn na trh, všichni zdravotničtí pracovníci a pacientky, které by mohly otěhotnět, u kterých se očekává, že budou přípravek WELIREG předepisovat, respektive užívat, mají přístup k/obdrží následující edukační materiál:

- Příručka pro zdravotnické pracovníky
- Karta pacienta

Edukační materiál pro zdravotnické pracovníky:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručka pro zdravotnické pracovníky

Příručka pro zdravotnické pracovníky:

- Pokud je belzutifan podáván těhotné ženě, může způsobit poškození embrya/plodu, včetně ztráty plodu.
- Belzutifan je kontraindikován u těhotných žen léčených kvůli nádorům souvisejícím s von Hippelovou-Lindauovou (VHL) chorobou.
- Belzutifan nemá být užíván během těhotenství ženami léčenými kvůli renálnímu karcinomu, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu belzutifanem.
- Podrobnosti o tom, jak snížit potenciální riziko expozice během těhotenství u žen, které by mohly otěhotnět, na základě následujícího:
 - o Před zahájením léčby belzutifanem musí být proveden těhotenský test.
 - o Ženy, které by mohly otěhotnět, musí během léčby belzutifanem a ještě nejméně 1 týden po poslední dávce používat vysoce účinnou metodu antikoncepce.
 - o Vysvětlíte pacientce, že belzutifan může snižovat účinnost hormonální antikoncepce. Proto má být použita nehormonální metoda antikoncepce nebo má její partner používat kondom.
 - o Pacientky, které by mohly otěhotnět, musí být před zahájením léčby belzutifanem informovány o možném riziku poškození embrya/plodu a o vhodných antikoncepčních opatřeních.
- Je nutné přerušit léčbu belzutifanem, pokud je těhotenství plánováno, nebo je těhotenství zjištěno.
- Součástí balení přípravku je karta pacienta. Zdravotničtí pracovníci mají před zahájením léčby informovat každou pacientku, která by mohla otěhotnět, o významu karty pacienta.

Karta pacienta:

- Belzutifan nemá být užíván těhotnými ženami, protože užívání belzutifanu během těhotenství může způsobit poškození plodu, včetně ztráty plodu.
- Popis, jak snížit potenciální riziko expozice během těhotenství, na základě následujícího:
 - o Před zahájením léčby belzutifanem musí být proveden těhotenský test.
 - o Ženy, které by mohly otěhotnět, musí během léčby belzutifanem a ještě nejméně 1 týden po poslední dávce používat vysoce účinnou metodu antikoncepce.
 - o Belzutifan může snižovat účinnost hormonální antikoncepce. Proto má být použita nehormonální metoda antikoncepce nebo má partner používat kondom.
 - o Pokud otěhotní během léčby belzutifanem, musí se ihned obrátit na ošetřujícího lékaře.
- Kontaktní údaje na lékaře předepisujícího belzutifan.
- Ženy, které by mohly otěhotnět, mají být poučeny, aby si promluvily se svým lékařem o antikoncepci během užívání belzutifanu.
- Instrukce pro pacientky, že další informace o bezpečnosti belzutifanu naleznou v příbalové informaci.

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti belzutifanu v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s von Hippelovou-Lindauovou chorobou, kteří vyžadují léčbu souvisejícího lokalizovaného renálního karcinomu (RCC), hemangioblastomů centrálního nervového systému (CNS) nebo neuroendokrinních nádorů pankreatu (pNET) a pro které nejsou lokalizované postupy vhodné, má držitel rozhodnutí o registraci předložit konečné výsledky probíhající studie MK-6482-004, otevřené jednoramenné studie fáze II k dalšímu hodnocení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti belzutifanu k léčbě renálního karcinomu souvisejícího s von Hippelovou-Lindauovou chorobou.	Q1 2027
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti belzutifanu v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s von Hippelovou-Lindauovou chorobou, kteří vyžadují léčbu souvisejícího lokalizovaného RCC, hemangioblastomů CNS nebo pNET a pro které nejsou lokalizované postupy vhodné, má držitel rozhodnutí o registraci předložit údaje o účinnosti a bezpečnosti od alespoň 64 pacientů s dobou sledování alespoň 24 měsíců u kohorty B1 v probíhající studii MK-6482-015, nekontrolované studii fáze II hodnotící účinnost a bezpečnost belzutifanu u pacientů s nádory souvisejícími s von Hippelovou-Lindauovou (VHL) chorobou, kteří mají alespoň 1 měřitelný nádor RCC, pNET nebo feochromocytom/paragangliom (PPGL).	Q1 2027

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

WELIREG 40 mg potahované tablety
belzutifan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg belzutifanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1893/001 30 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

WELIREG 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ – VČETNĚ BLUE BOXU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

WELIREG 40 mg potahované tablety
belzutifan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg belzutifanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

Vícečetné balení: 90 (3 balení po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1893/002 Vícečetné balení: 90 (3 balení po 30) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

WELIREG 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ – BEZ BLUE BOXU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

WELIREG 40 mg potahované tablety
belzutifan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg belzutifanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety
30 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení, samostatně neprodejně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1893/002 Vícečetné balení: 90 (3 balení po 30) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

WELIREG 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

WELIREG 40 mg tablety
belzutifan

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

KARTA PACIENTA

Welireg ▼ (belzutifan)

- Neužívejte přípravek WELIREG na von Hippelovu-Lindauovu chorobu, pokud jste těhotná.
- Pokud jste těhotná a potřebujete léčbu karcinomu ledviny, poraďte se o užívání přípravku WELIREG se svým lékařem.
- Přípravek WELIREG může poškodit dítě a může vést k potratu. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
- Před tím, než začnete přípravek WELIREG užívat, provede u Vás lékař těhotenský test.
- Během užívání přípravku WELIREG nesmíte otěhotnět.

Kontrola početí (antikoncepce)

• Pokud jste žena, která může otěhotnět:

- Antikoncepce obsahující hormony – jako jsou antikoncepční pilulky, injekce nebo transdermální náplasti – nemusí během užívání přípravku WELIREG tak dobře fungovat.
- Během užívání přípravku WELIREG a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce máte:
 - používat účinnou formu nehormonální kontroly početí (antikoncepce) nebo
 - přesvědčit svého partnera, aby používal kondom.
- Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem o metodách antikoncepce, které pro Vás mohou být vhodné během užívání přípravku WELIREG.
- Okamžitě informujte svého lékaře, pokud otěhotníte nebo si myslíte, že jste mohla otěhotnět během léčby.

Další informace naleznete v příbalové informaci přípravku WELIREG obsahující informace pro pacienta.

Důležité kontaktní údaje

Jméno lékaře _____

Telefon do ordinace _____

Telefon mimo pracovní dobu _____

Moje jméno _____

[MSD logo]

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

WELIREG 40 mg potahované tablety belzutifan

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Balení obsahuje i kartu pacienta určenou ženám, které mohou otěhotnět. Přečtěte si ji, protože obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte znát před a během léčby přípravkem WELIREG.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek WELIREG a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek WELIREG užívat
3. Jak se přípravek WELIREG užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek WELIREG uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek WELIREG a k čemu se používá

Přípravek WELIREG je lék k léčbě zhoubného nádorového onemocnění (rakoviny), který obsahuje léčivou látku belzutifan.

Přípravek WELIREG se používá k léčbě dospělých s:

- karcinomem ledviny (anglická zkratka je RCC) se světlobuněčnou komponentou, druhem nádoru ledviny. Používá se, když je rakovina pokročilá (rozšířila se) po léčbách, které cílí na imunitní systém (obranyschopnost) (inhibitor PD-1 nebo PD-L1) a nádorové cévy (léčba cílená na VEGF).
- von Hippelovou-Lindauovou (VHL) chorobou (genetickým onemocněním, které způsobuje růst nádorů a cyst v určitých částech těla), kteří potřebují léčbu karcinomu ledviny, nádorů v mozku a v míše nazývaných hemangioblastomy centrálního nervového systému nebo druhu rakoviny slinivky břišní nazývaného neuroendokrinní nádor pankreatu, a u kterých nejsou chirurgické výkony nebo jiné lokální procedury vhodné.

Léčivá látka v přípravku WELIREG, belzutifan, blokuje bílkovinu zvanou hypoxií indukovaný faktor 2 alfa (HIF-2 α). Tato bílkovina pomáhá řídit růst buněk a krevních cév, což může hrát roli ve vývoji a šíření nádorů v těle.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek WELIREG užívat

Neužívejte přípravek WELIREG

- jestliže jste alergický(á) na belzutifan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- jestliže jste těhotná a potřebujete se léčit s von Hippelovou-Lindauovu chorobou (viz bod „Těhotenství“).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku WELIREG se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte problémy s dýcháním
- jestliže máte nízké počty červených krvinek (anémie)
- jestliže máte von Hippelovu-Lindauovu chorobu a nádory v mozku a míše

Nízká hladina červených krvinek (anémie)

Léčba přípravkem WELIREG může způsobovat anémii (nízké hladiny červených krvinek). Obrátte se na svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne jakýkoli z následujících příznaků:

- dušnost
- pocit únavy
- závrat'
- bledá kůže

Před zahájením léčby přípravkem WELIREG a během léčby Vás bude lékař sledovat kvůli anémii. Pokud se u Vás rozvine těžká anémie, lékař může zahájit léčbu přípravky, o kterých je známo, že podporují tvorbu červených krvinek (látky stimulující erytropoézu) a/nebo zahájit léčbu krevní transfuzí a ukončit léčbu přípravkem WELIREG, dokud anémie neustoupí, nebo může léčbu přípravkem WELIREG trvale ukončit.

Nížší hladiny kyslíku v krvi (hypoxie)

Léčba přípravkem WELIREG může způsobovat hypoxii. Ihned se obraťte na svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne jakýkoli z následujících příznaků:

- dušnost
- zrychlený tep
- zrychlený dech
- namodralá kůže okolo úst
- nemožnost pronést celou větu bez nádechu
- neobvyklá únava
- zmatenost

Před zahájením léčby přípravkem WELIREG a během léčby Vás bude lékař sledovat kvůli hypoxii. Pokud se u Vás rozvine těžká hypoxie, lékař může zahájit léčbu kyslíkem nebo ukončit léčbu přípravkem WELIREG. Léčba přípravkem WELIREG bude znovu zahájena nižší dávkou. Pokud se to bude opakovat, lékař Vám léčbu přípravkem WELIREG ukončí.

V některých případech, pokud se u Vás rozvine velmi těžká hypoxie, může lékař léčbu přípravkem WELIREG trvale ukončit.

Krvácení do mozku a míchy (krvácení do centrálního nervového systému)

Léčba von Hippelovy-Lindauovy choroby přípravkem WELIREG může způsobit krvácení do mozku a míchy, pokud máte nádory v mozku a/nebo v míše. Ihned se obraťte na svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne jakýkoli z následujících příznaků:

- silná bolest hlavy
- problémy se zrakem
- těžká ospalost
- těžká slabost na jedné straně těla
- nekoordinované pohyby svalů
- silná bolest v oblasti krční páteře nebo zad
- ztráta citlivosti na bolest, teplotu a dotyk

Děti a dospívající

Přípravek WELIREG se u dětí a dospívajících do 18 let nedoporučuje. Není známo, zda je přípravek WELIREG u těchto pacientů bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek WELIREG

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To proto, že přípravek WELIREG může mít vliv na fungování některých jiných léků. Některé jiné léky také mohou mít vliv na fungování přípravku WELIREG.

Přípravek WELIREG může ovlivnit způsob, jakým působí hormonální antikoncepce. Během užívání přípravku WELIREG a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce máte:

- používat účinnou formu nehormonální kontroly početí (antikoncepce) nebo
- přesvědčit svého partnera, aby používal kondom.

Těhotenství

Neužívejte přípravek WELIREG k léčbě von Hippelovy-Lindauovy choroby, pokud jste těhotná. Pokud jste těhotná a potřebujete léčbu RCC, poraďte se o užívání přípravku WELIREG se svým lékařem.

Přípravek WELIREG může poškodit dítě a může vést k potratu. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Před tím, než začnete přípravek WELIREG užívat, provede u Vás lékař těhotenský test.

Během užívání přípravku WELIREG nesmíte otěhotnět.

Pokud jste žena, která může otěhotnět:

- antikoncepce obsahující hormony – jako jsou antikoncepční pilulky, injekce nebo transdermální náplasti – nemusí během užívání přípravku WELIREG tak dobře účinkovat.
- během užívání přípravku WELIREG a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce musíte
 - používat účinnou formu nehormonální kontroly početí (antikoncepce) nebo
 - přesvědčit svého partnera, aby používal kondom.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem o antikoncepčních metodách, které mohou být pro Vás vhodné během užívání přípravku WELIREG.

Plodnost

Přípravek WELIREG může u mužů i žen vyvolat problémy s plodností, které mohou ovlivnit Vaši schopnost mít děti. Pokud je to pro Vás důležité, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kojení

Pokud kojíte nebo kojení plánujete, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Není známo, zda přípravek WELIREG prochází do mateřského mléka. Užívání tohoto přípravku, když kojíte, může Vaše dítě poškodit. Spolu s lékařem musíte rozhodnout, zda budete užívat přípravek WELIREG nebo zda budete kojít. Nedělejte obojí současně. Pokud chcete začít kojít, vyčkejte nejméně 1 týden po poslední dávce přípravku WELIREG.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během užívání přípravku WELIREG můžete pociťovat závrat' nebo únavu. Pokud k tomu dojde, neříd'te ani neobsluhujte stroje, dokud závrat' nebo únava nevymizí.

Přípravek WELIREG obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek WELIREG užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku se užívá

- Doporučená dávka přípravku je 120 mg jednou denně. Užívejte tři 40mg tablety jednou denně, každý den přibližně ve stejnou dobu.
- Lékař Vám dávku může snížit nebo léčbu zastavit, buď dočasně nebo trvale, pokud se u Vás během užívání přípravku WELIREG objeví určité nežádoucí účinky (viz bod 4).

Jak se přípravek užívá

Tablety polykejte celé – nerozlamujte je. Není známo, zda tento přípravek účinkuje, pokud tablety nejsou celé.

Přípravek WELIREG můžete užívat bez ohledu na jídlo.

Jestliže jste užil(a) více přípravku WELIREG, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet, obraťte se se žádostí o radu na svého lékaře nebo nemocnici.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek WELIREG

Pokud vynecháte dávku přípravku WELIREG, zapomenutou dávku užijte téhož dne, jakmile si vzpomenete. Další den užijte pravidelnou dávku přípravku WELIREG.

Pokud budete zvracet poté, co přípravek WELIREG užijete, další dávku neužívejte. Následující den užijte pravidelnou dávku přípravku WELIREG.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek WELIREG může způsobit následující nežádoucí účinky, které mohou být závažné (viz bod 2):

- snížené hladiny červených krvinek (anémie) (velmi časté, může postihnout více než 1 z 10 osob)
- nižší hladiny kyslíku v krvi (hypoxie) (velmi časté, může postihnout více než 1 z 10 osob)
- potíže s dýcháním (dušnost) (velmi časté, může postihnout více než 1 z 10 osob)

Svého lékaře informujte, pokud pociťujete jakýkoli z následujících příznaků:

- pocit únavy
- bledá kůže
- dušnost
- problémy s dýcháním
- bolest na hrudi
- zrychlený tep
- nebo závrať

Pokud máte příliš nízký počet červených krvinek, možná budete potřebovat krevní transfuzi. Pokud máte příliš nízkou hladinu kyslíku v krvi, možná budete potřebovat doplňkový kyslík.

Před léčbou a během léčby přípravkem WELIREG Vám lékař provede krevní testy, aby zkontroloval počet červených krvinek a změřil hladinu kyslíku v krvi.

Další nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- pocit únavy
- pocit závratí
- pocit nevolnosti
- krvácení (včetně krvácení do mozku a míchy, pokud máte hemangioblastomy centrálního nervového systému související s von Hippelovou-Lindauovou chorobou)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- zvýšení tělesné hmotnosti

Pokud zaznamenáte některý z výše uvedených nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek WELIREG uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistrové fólii a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud je balení poškozeno nebo vykazuje známky neoprávněného zásahu do celistvosti obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek WELIREG obsahuje

- * Léčivou látkou je belzutifan. Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg belzutifanu.
- * Dalšími pomocnými látkami jsou sodná sůl kroskarmelózy (E 468) (viz „Přípravek WELIREG obsahuje sodík“ v bodě 2), acetát-sukcinát hypromelózy, magnesium-stearát (E 470b), mannitol (E 421), mikrokrytalická celulóza (E 460) a koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551). Potahová vrstva tablety obsahuje hlinitý lak indigokarmínu (E 132), makrogol (E 1521), polyvinylalkohol (E 1203), mastek (E 553b), oxid titaničitý (E 171).

Jak přípravek WELIREG vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek WELIREG je modrá, oválná potahovaná tableta, na jedné straně s vyraženým 177 a na druhé hladká. Přípravek WELIREG je k dispozici v hliníkových/hliníkových blistrech. Balení obsahuje 30 potahovaných tablet. Vícečetné balení obsahuje 90 (tři balení po 30) potahovaných tablet. Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNEČNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmínečná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněčná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.