

**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 světlobuněčným 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<br>(viz bod 4.4)  | Stupeň 3<br>(hemoglobin<br>< 8 g/dl;<br>< 4,9 mmol/l;<br>< 80 g/l;<br>indikována<br>transfuze)                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysaďte, dokud se neupraví na ≤ stupeň 2</li> <li>• Obnovte na stejné nebo snížené dávce (snižte o 40 mg); zvažte ukončení léčby v závislosti na závažnosti a perzistenci anémie</li> </ul>     |
|                          | Stupeň 4 (život ohrožující důsledky nebo je indikována urgentní intervence)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysaďte, dokud se neupraví na ≤ stupeň 2</li> <li>• Obnovte na snížené dávce (snižte o 40 mg) nebo trvale ukončete při recidivě stupně 4</li> </ul>   |
| Hypoxie<br>(viz bod 4.4) | Asymptomatická stupně 3 (snížená saturace kyslíkem v klidu (např. pulzní oxymetr < 88 % nebo Pa O <sub>2</sub> ≤ 55 mm Hg)) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Možnost pokračovat nebo vysadit, dokud se neupraví na ≤ stupeň 2</li> <li>• Obnovte na snížené dávce (snižte o 40 mg) nebo ukončete v závislosti na závažnosti a perzistenci hypoxie</li> </ul> |
|                          | Symptomatická stupně 3 (snížená saturace kyslíkem v klidu (např. pulzní oxymetr < 88 % nebo Pa O <sub>2</sub> ≤ 55 mm Hg))  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysaďte, dokud se neupraví na ≤ stupeň 2</li> <li>• Obnovte na snížené dávce (snižte o 40 mg) nebo ukončete v závislosti na závažnosti a perzistenci hypoxie</li> </ul>                         |
|                          | Stupeň 4 (život ohrožující postižení dýchacích cest; potřebná urgentní intervence (např. tracheotomie nebo intubace))       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trvale ukončete</li> </ul>  |

| Nežádoucí účinky                       | Závažnost* | Úprava dávky  |
|--|------------|---|
| Jiné nežádoucí účinky<br>(viz bod 4.8) | Stupeň 3   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysaďte, dokud se neupraví na <math>\leq</math> stupeň 2</li> <li>• Zvažte obnovení na snížené dávce (snížte o 40 mg) v závislosti na závažnosti a perzistenci</li> <li>• Při recidivě stupně 3 trvale ukončete</li> </ul> |
|  | Stupeň 4   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trvale ukončete</li> </ul>   |

\*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 Puga) 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 člověka 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 podání belzutifanu vést ke středně silné indukci CYP3A4 (viz bod 5.2).

Na základě údajů *in vitro* se při klinicky relevantních expozicích očekává inhibice MATE2-K 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 kojene dítě nebo na tvorbu mléka. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojene dětí doporučte ženám, aby během léčby belzutifanem a alespoň 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 pacientů 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\***

| Třídy orgánových systémů                          | Všechny stupně | Stupeň 3 – 4 |
|---|----------------|--------------|
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>        |                |              |
| Anémie <sup>†</sup>                               | Velmi časté    | Velmi časté  |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                  |                |              |
| Závrať  | Velmi časté    | -            |
| <b>Cévní poruchy</b>                              |                |              |
| Krvácení <sup>‡#</sup>                            | Velmi časté    | Časté        |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b> |                |              |
| Dušnost   | Velmi časté    | Časté        |
| Hypoxie   | Velmi časté    | Velmi časté  |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                 |                |              |
| Nauzea  | Velmi časté    | Méně časté   |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>  |                |              |
| Únava   | Velmi časté    | Časté        |
| <b>Vyšetření</b>                                  |                |              |
| Zvýšení tělesné hmotnosti                         | Časté          | Časté        |

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

<sup>†</sup>Pojem anémie zahrnuje anémii a pokles hemoglobinu

<sup>‡</sup>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).

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

#### Farmakodynamické účinky

Jako farmakodynamický marker inhibice HIF-2 $\alpha$  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, otevřené, 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 inhibítozem 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 míru 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 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<br>n=187 | Everolimus<br>n=182 |
|---|---------------------|---------------------|
| <b>PFS*</b>                                 |                     |                     |
| Počet příhod, n (%)                         | 127 (67,9 %)        | 130 (71,4 %)        |
| Medián <sup>†</sup> PFS v měsících (95% CI) | 4,6 (3,5; 7,3)      | 5,4 (3,8; 6,5)      |
| Poměr rizik <sup>‡</sup> (95% CI)           | 0,73 (0,57; 0,94)   |                     |
| <b>OS<sup>§</sup></b>                       |                     |                     |
| Počet příhod, n (%)                         | 128 (68,1 %)        | 125 (68,7 %)        |
| Medián <sup>†</sup> OS v měsících (95% CI)  | 21,8 (17,4; 25,8)   | 18,1 (14,2; 23,9)   |
| Poměr rizik <sup>‡</sup> (95% CI)           | 0,94 (0,74; 1,21)   |                     |
| <b>ORR* % (95% CI)</b>                      | 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 %)           |
| <b>Trvání odpovědi*</b>                     |                     |                     |
| 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 13,2 měsíce) dle hodnocení BICR

<sup>†</sup> Na základě metody odhadu limitu produktu (Kaplanovy-Meierovy) pro cenzorovaná data

<sup>‡</sup> Na základě Coxova regresního modelu

<sup>§</sup> Na základě konečné analýzy (medián doby sledování 18,9 měsíce)

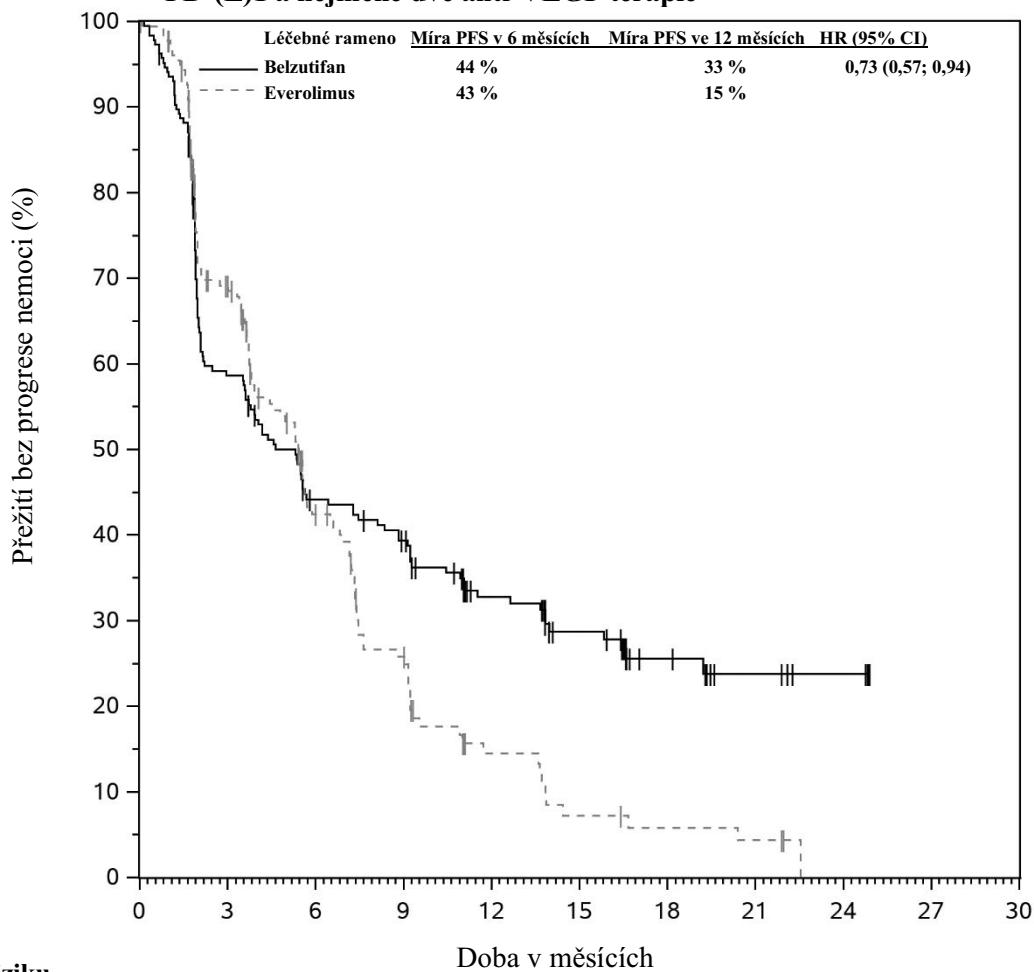
+ Označuje probíhající odpověď

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\***

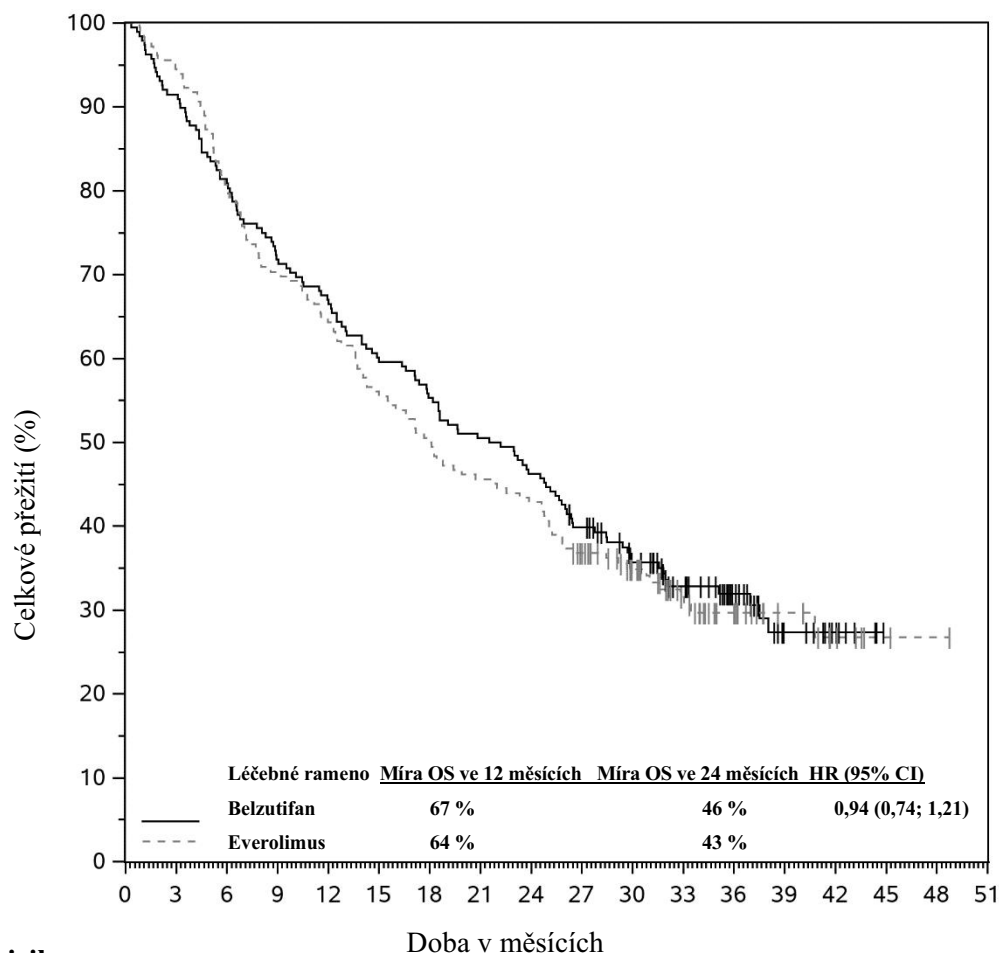


**Počet v riziku**

|            | 0   | 3   | 6  | 9  | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 |
|------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Belzutifan | 187 | 104 | 74 | 64 | 43 | 30 | 15 | 8  | 5  | 0  | 0  |
| Everolimus | 182 | 107 | 54 | 30 | 12 | 6  | 4  | 3  | 0  | 0  | 0  |

\* Medián doby sledování 13,2 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\***



**Počet v riziku**

|            | Doba v měsících |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|------------|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|            | 0               | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18  | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 |
| Belzutifan | 188             | 172 | 152 | 135 | 125 | 112 | 104 | 95 | 87 | 73 | 57 | 43 | 28 | 13 | 7  | 0  | 0  | 0  |
| Everolimus | 182             | 172 | 146 | 128 | 117 | 101 | 92  | 83 | 78 | 64 | 49 | 34 | 22 | 12 | 6  | 2  | 1  | 0  |

\* Medián doby sledování 18,9 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<br>n=61  |
|-----------------------------|---------------------|
| ORR* % (95% CI)             | 67,2 % (54,0; 78,7) |
| Úplná odpověď               | 11,5 %              |
| Částečná odpověď            | 55,7 %              |
| <b>Trvání odpovědi†</b>     |                     |
| Medián v měsících (rozmezí) | NR (8,6+; 44,4+)    |
| % s trváním ≥ 12 měsíců     | 100,0 %             |
| <b>Doba do odpovědi</b>     |                     |
| 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**

| Cílový parametr             | Belzutifan<br>n=61  |   |
|-----------------------------|---|---|
|                             | Pacienti<br>s hodnotitelnými<br>hemangioblastomy<br>CNS<br>n=50 | Pacienti<br>s hodnotitelnými<br>neuroendokrinními<br>nádory pankreatu<br>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 %  |
| <b>Trvání odpovědi†</b>     |   |   |
| Medián v měsících (rozmezí) | NR<br>(0,0+; 47,5+)   | NR<br>(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 přípravkem WELIREG u všech podskupin pediatrické populace s renálními nádory a VHL chorobou (informace o použití u pediatrické populace 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  $AUC_{0-24\text{hod}}$  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 (28,2 %). 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 inhibitorem enzymů CYP, enzymů UGT ani transportérů s výjimkou MATE2-K 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 ( $AUC_{0-1NF}$ ) 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  $1,5x ULN$  a jakákoli hodnota  $AST$ ). Ve specializované farmakokinetické studii se expozice belzutifanu ( $AUC_{0-1NF}$ ) 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 mají velmi nízkou nebo 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 69 % 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 0,4 % 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 ( $AUC_{0-24hod}$  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 $\alpha$  má funkční roli v děloze během implantace embrya a zahájení březosti u myší. Inhibice HIF-2 $\alpha$  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 uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistry.  
Balení obsahující 90 (3 krabičky po 30 tabletách) potahovaných tablet.

### **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/1/24/1893/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 12. února 2025

## **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 význačného 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 následujícímu edukačnímu materiálu / 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:
  - Před zahájením léčby belzutifanem musí být proveden těhotenský test.
  - Ženy, které by mohly otěhotnět, musí během léčby belzutifanem a ještě nejméně 1 týden po poslední dávce používat vysoce účinnou metodu antikoncepce.
  - Vysvětlete pacientce, že belzutifan může snižovat účinnost hormonální antikoncepce. Proto má být použita nehormonální metoda antikoncepce nebo má její partner používat kondom.
  - 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 ukončit 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:
  - Před zahájením léčby belzutifanem musí být proveden těhotenský test.
  - Ženy, které by mohly otěhotnět, musí během léčby belzutifanem a ještě nejméně 1 týden po poslední dávce používat vysoce účinnou metodu antikoncepce.
  - Belzutifan může snižovat účinnost hormonální antikoncepce. Proto má být použita nehormonální metoda antikoncepce nebo má partner používat kondom.
  - 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. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

| <b>Popis</b>  | <b>Termín splnění</b> |
|---|-----------------------|
| 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  
VNĚJŠÍ KRABÍČKA – 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  
90 (3 x 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

**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 – 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  
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 VHDNÉ**

**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

**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

### Důležité informace pro pacientky, které by mohly otěhotnět

#### WELIREG (belzutifan)

[Piktogram]

Během užívání přípravku WELIREG nesmíte otěhotnět.

Pokud jste těhotná:

- neužívejte přípravek WELIREG na von Hippelovu-Lindauovu chorobu.
- poraďte se se svým lékařem o užívání přípravku WELIREG k léčbě karcinomu ledviny.
- Přípravek WELIREG může poškodit dítě v děloze a způsobit potrat.
- Ihned se poraďte se svým lékařem, pokud jste těhotná, domníváte se, že jste těhotná, otěhotníte nebo plánujete otěhotnět, a to před zahájením i během léčby přípravkem WELIREG.
- Před zahájením užívání přípravku WELIREG provede lékař těhotenský test.

#### Antikoncepce (prevence početí)

- Metody antikoncepce obsahující hormony – jako jsou antikoncepční pilulky, injekce nebo transdermální náplasti – nemusí během užívání přípravku WELIREG tak dobře fungovat.
- Používejte spolehlivou nehormonální metodu antikoncepce nebo ať Váš partner používá kondom. Dodržujte tato opatření během užívání přípravku WELIREG a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce.
- Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem o metodách antikoncepce, které pro Vás mohou být vhodné.

**Přečtěte si pečlivě příbalovou informaci, kde najdete další podrobnosti.**

#### Důležité kontaktní údaje

Mé jméno \_\_\_\_\_

Jméno mého lékaře \_\_\_\_\_

Telefon do ordinace \_\_\_\_\_

[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 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 $\alpha$ ). 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 (vyčerpání)
- závrať
- 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 zastaví 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 léčbu přípravkem WELIREG přeruší.

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 musíte:

- 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 zahájením užívání přípravku WELIREG provede 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.

Poradte 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 kojit. Nedělejte obojí současně. Pokud chcete začít kojit, vyčkejte nejméně 1 týden po poslední dávce přípravku WELIREG.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Během užívání přípravku WELIREG můžete pociťovat závrať nebo únavu. Pokud k tomu dojde, neřídte ani neobsluhujte stroje, dokud závrať 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.
- Pokud se u Vás během užívání přípravku WELIREG objeví určité nežádoucí účinky (viz bod 4), lékař Vám dávku může snížit nebo léčbu buď dočasně nebo trvale ukončit.

#### 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 co nejdříve téhož dne. 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 pocítíte jakýkoli z následujících příznaků:

- pocit únavy (vyčerpání)
- 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 (vyčerpání)
- pocit závratí
- nevolnost (pocit na zvracení)
- 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 90 (tři krabičky po 30) potahovaných tablet.

**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

**България**

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

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 277 050 000  
dpoc\_czechslovak@msd.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@msd.com

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
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@msd.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel.: +351 21 4465700  
inform\_pt@msd.com

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: +385 1 6611 333  
dpoc.croatia@msd.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor ehf.  
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)  
dpoccyprus@msd.com

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 520 4201  
msd.slovenia@msd.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@msd.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

**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>.