

[Summarized Information English](#)

[Informations résumées Français](#)

[Samengevatte informatie Nederlands](#)

## Summarized Information\_English

Product Name	Welireg®
Active substance	Belzutifan
Indication and conditions of use	<p><b>Indication:</b> Belzutifan (Welireg®) is indicated for the treatment of adult patients with von Hippel-Lindau (VHL) disease who require therapy for VHL associated, localized renal cell carcinoma (RCC), central nervous system (CNS) hemangioblastomas, or pancreatic neuroendocrine tumours (pNET), and for whom localized procedures are unsuitable.</p>
	<p><b>How much to take</b> The recommended dose of belzutifan (Welireg®) is 120 mg daily (three 40 mg tablets):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Take your prescribed dose once a day, at the same time each day.</li> <li>• Your doctor may change your dose if needed.</li> </ul> <p><b>How to take</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Swallow the tablet whole - do not break, crush, or chew the tablet.</li> <li>• You can take belzutifan (Welireg®) with or without food.</li> <li>• If a dose of belzutifan (Welireg®) is missed, it can be taken as soon as possible on the same day. Resume the regular daily dose schedule for belzutifan (Welireg®) the next day. Do not take extra tablets to make up for the missed dose.</li> <li>• If vomiting occurs any time after taking belzutifan (Welireg®), do not retake the dose. Take the next dose on the next day.</li> </ul>
	<p><b>Do not take Belzutifan (Welireg®) if:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• You are allergic to belzutifan (Welireg®) or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6 of the patient information leaflet). Talk to your doctor if you are not sure.</li> </ul>
	<p><b>Warnings</b> Talk to your doctor or pharmacist before taking Belzutifan (Welireg®) if:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• You have breathing problems</li> <li>• You have heart problems</li> <li>• You have low levels of red blood cells (anaemia)</li> <li>• You are pregnant or plan to be pregnant</li> <li>• Belzutifan (Welireg®) may affect fertility, which may affect your ability to have children.</li> </ul> <p>Talk to your doctor if this is a concern for you.</p> <p>Belzutifan (Welireg®) may decrease your red blood cell level. Common symptoms include shortness of breath, fatigue, dizziness, and pale skin. Belzutifan (Welireg®) may also decrease the oxygen level in your blood. Common symptoms include shortness of breath, increased heart rate, rapid breathing, and feeling anxious or restless. Although symptoms vary from person to person, low oxygen levels in your body that can be serious may require you to stop treatment with belzutifan (Welireg®), receive oxygen therapy or be hospitalized. Contact your doctor immediately if</p>

you develop any of the following symptoms: bluish discoloration of the skin around your mouth, inability to speak in full sentences without catching your breath, unusual tiredness, and confusion. In light of this risk, you should stop smoking while taking belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).

Your doctor will regularly measure your oxygen level and do blood tests to check your red blood cell level during your treatment with belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).

Treatment with belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) may cause bleeding in your brain and spinal cord if you have tumours in the brain and/or spinal cord. Tell your doctor immediately if you develop any of the following symptoms: severe headache, vision problems, severe sleepiness, severe weakness on one side of your body, uncoordinated muscle movements, severe pain in the neck or back, or loss of sensation of pain, temperature and touch.

**Children and adolescents**

Do not give this medicine to children and adolescents below the age of 18 years.

**Other medicines and belzutifan (Welireg<sup>®</sup>)**

Tell your doctor or pharmacist about all the medicines you take. This is because belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) can affect the way some other medicines work. Also, some other medicines can affect the way belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) works.

Some medicines may increase the risk of side effects with belzutifan (Welireg<sup>®</sup>), for example:

- imatinib (used to treat cancer)
- fluconazole (used to treat fungal infections)
- fluoxetine, fluvoxamine (used to treat depressive disorders)

Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) may affect the way other medicines work, for example:

- hormonal contraceptives such as desogestrel, ethinylestradiol and levonorgestrel
- alfentanil (used as a supplement before or during anesthesia)
- lurasidone (used to treat schizophrenia or bipolar depression)
- sirolimus, tacrolimus (used as prophylaxis of organ rejection in transplants)

**Precautions**

**Pregnancy information for women and men**

If you are pregnant, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist before taking this medicine.

Your doctor will carry out a pregnancy test before you start taking the medicine.

Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) may harm your unborn baby and cause a miscarriage. This means:

- You should not become pregnant while taking Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>)
- You should not take Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) if you are pregnant.

**Contraception in women and men**

*Women*

If you are a woman who could get pregnant:

- Birth control methods that contain hormones (such as birth control pills, injections, or transdermal system patches) may not work as well during treatment with belzutifan (Welireg<sup>®</sup>). You should use an effective form of non-hormonal birth control

	<p>(contraception) or have your male partner use a condom during treatment with belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) and for 1 week after your last dose.        Talk to your doctor or pharmacists about birth control methods that may be right for you during this time.</p> <p>If you become pregnant while using belzutifan (Welireg<sup>®</sup>), talk to your doctor straight away.</p> <p><i>Men</i></p> <p>Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) may be passed on to an unborn baby and harm it. If you are a man whose female partner could get pregnant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• You and your partner should use effective contraception while taking belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).</li> <li>• Also do this for at least 1 week after your last dose of belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).</li> </ul> <p>If your partner becomes pregnant while you are using belzutifan (Welireg<sup>®</sup>), talk to your doctor straight away.</p> <p>If you are a man whose female partner is pregnant:        Use a barrier method of contraception during treatment with belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) and 1 week after last dose.</p> <p><b>Breast-feeding</b></p> <p>Do not breast-feed during treatment with belzutifan (Welireg<sup>®</sup>). It is not known if belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) passes into your breast milk; it may harm your baby.        You should not breast feed for at least 1 week after your last dose of belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).</p> <p><b>Fertility</b></p> <p>Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) may impair fertility. If you are planning to have a baby with your partner - talk to your doctor about family planning before taking belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).</p> <p><b>Driving and using machines</b></p> <p>You may feel dizzy or tired after taking belzutifan (Welireg<sup>®</sup>). If this happens, do not drive or use tools or machines until you no longer feel dizzy or tired.</p> <p><b>Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) contains sodium</b></p> <p>This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per film-coated tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.</p>
<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p><b>Inclusion criteria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Has the ability to understand and willingness to provide documented informed consent</li> <li>2. 18 years of age or older</li> <li>3. Has a diagnosis of VHL disease, and requires therapy for VHL associated localized RCC, CNS HBs, or pNET;</li> <li>4. Localized procedures are unsuitable.</li> </ol>

	<p>5. Has adequate organ and marrow functioning in the opinion of the treating physician, and in accordance with the guidance included in the Summary of Product Characteristics (SPC)[71];</p> <p>6. Male patients can receive belzutifan if they agree to the following during the treatment period and for at least 1 week after the last dose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Be abstinent from heterosexual intercourse as their preferred and usual lifestyle (abstinent on a long-term and persistent basis) and agree to remain abstinent</li> </ul> <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Must agree to use contraception unless confirmed to be azoospermic (vasectomized or secondary to medical cause) as detailed below: Agree to use a male condom plus partner use of an additional contraceptive method when having penile-vaginal intercourse with a women of child-bearing potential (WOCBP) who is not currently pregnant. Note: Men with a pregnant or breastfeeding partner must agree to remain abstinent from penile-vaginal intercourse or use a male condom during each episode of penile-vaginal penetration.</li> <li>• Male patients must also agree to use male condom when engaging in any activity that allows for passage of ejaculate to another person of any sex.</li> </ul> <p>7. A female patient is eligible to participate if she is not pregnant or breastfeeding, and at least one of the following conditions applies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Is not a Woman of Child Bearing Potential (WOCBP)</li> </ul> <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Is a WOCBP and using a contraceptive method that is highly effective (with a failure rate of &lt;1% per year), with low user dependency, or be abstinent from heterosexual intercourse as their preferred and usual lifestyle (abstinent on a long-term and persistent basis), during the treatment period and for at least 1 week after the last dose. The treating physician should evaluate the potential for contraceptive method failure (ie, noncompliance, recently initiated) in relationship to the first dose of belzutifan (Welireg®).</li> <li>• Use of belzutifan may reduce the efficacy of hormonal contraceptives. Coadministration of belzutifan with hormonal contraceptives may lead to contraceptive failure or an increase in breakthrough bleeding. Patients using hormonal contraceptives should be advised to use an alternative non-hormonal contraceptive method or have their male partner use a condom during treatment with belzutifan.</li> <li>• A WOCBP must have a negative highly sensitive pregnancy test (urine or serum as required by local regulations) within 24 hours before the first dose of belzutifan (Welireg®).</li> <li>• If a urine test cannot be confirmed as negative (eg, an ambiguous result), a serum pregnancy test is required. In such cases, the patient must not receive belzutifan if the serum pregnancy result is positive.</li> <li>• The treating physician is responsible for review of medical history, menstrual history, and recent sexual activity to decrease the risk for inclusion for exposure to belzutifan of a woman with an early undetected pregnancy.</li> </ul> <p>8. Able to swallow oral medications</p>
--	--

	<p>9. The patient is not eligible for a clinical trial running with belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) or another Investigational Medicinal Product (IMP) in the CUP indication based on consultation of the following websites: <a href="http://www.clinicaltrial.be">www.clinicaltrial.be</a>, <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>, and <a href="http://www.euclinicaltrials.eu">www.euclinicaltrials.eu</a>.</p> <p>10. The patient is not eligible for treatment or cannot be adequately treated according to clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues, with an alternative pharmaceutical therapy that is commercially available in Belgium AND that is reimbursed for the CUP indication.</p> <p><b>Exclusion criteria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Has had radiotherapy within 4 weeks prior to therapy initiation</li> <li>2. Has had surgical procedure for VHL disease or any major surgical procedure completed within 4 weeks prior to therapy initiation</li> <li>3. Has an immediate need for surgical intervention for tumor treatment</li> <li>4. Has malabsorption due to prior gastrointestinal (GI) surgery or GI disease</li> <li>5. Has hypersensitivity to the active pharmaceutical ingredient or any component in the formulation</li> <li>6. Has any recent major cardiovascular event or other clinically significant cardiac, respiratory, or other medical or psychiatric condition that might interfere with participation to the program in the opinion of the treating physician;</li> <li>7. If a female patient, intends to breast feed a child while on belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) or within 1 week after administration of the last dose of belzutifan (Welireg<sup>®</sup>)</li> <li>8. A WOCBP who has a positive urine pregnancy test within 24 hours prior to the first dose of start of belzutifan (Welireg<sup>®</sup>). If the urine test is positive or cannot be confirmed as negative, a serum pregnancy test will be required <i>Note: In the event that 24 hours have elapsed between the screening pregnancy test and the first dose of belzutifan (Welireg<sup>®</sup>), another pregnancy test (urine or serum) must be performed and must be negative in order for patient to start receiving belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).</i></li> <li>9. Use of erythropoietin stimulating agent (ESA) in the last 90 days</li> <li>10. Hypoxia or use of supplemental oxygen</li> </ol>
<p>Duration of the program</p>	<p>The CUP will run from the moment the CUP program is approved by the FAMHP until the reimbursement procedure has ended (regardless of the outcome) provided there is an unmet medical need.</p> <p>As from the start of the CUP, belzutifan will be provided by MSD within the framework of this program, on an individual patient basis, following the criteria stated in this CUP until the reimbursement procedure has ended (regardless of the outcome) for the approved indication or until the program would be terminated by the regulatory authority or applicant. At program closure, MSD will notify FAMHP of the number of patients that have been included in the program, the number of patients that are still treated and will be further provided with the commercially available medicinal product after the end of the program. However as long as the medicinal product is not commercially available in</p>

	<p>Belgium for the indication of the program the applicant shall continue to provide the medicinal product to these patients that were already included in the program, according to the modalities of the closed program unless otherwise decided by the competent authority for scientific reasons.</p> <p><i>If reimbursement is not granted, after evaluation by the reimbursement commission and negative decision by the Minister of Social Affairs:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. MSD will inform FAMHP on this decision.</li> <li>2. The program and the inclusion of new patients in the program will immediately be stopped.</li> <li>3. For patients already included in the program, the drug will continue to be provided according to the modalities of the program unless otherwise decided by the competent authority for scientific reasons.</li> </ol> <p><i>In case the EMA filing is rejected or withdrawn, the program will be stopped or the modalities of the program will be adapted in agreement with the competent authorities.</i></p> <p>Of note, the modalities of a program can be adapted upon request of the competent authorities at any time e.g. in case scientific data would necessitate such change.</p> <p>The applicant should notify the FAMHP on any regulatory decision/outcomes with regard to the marketing authorisation status of the indication relevant to the CUP.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. The treating physician will determine patient eligibility based on criteria outlined in Section 7</li> <li>2. The treating physician will inform the patient about the protocol, belzutifan, the potential benefits and risks, AE reporting, as well as other information collected within the scope of the protocol. Subsequently, the treating physician will obtain signed informed consent from the potential patient or legally acceptable representative.</li> <li>3. The treating physician will have to complete an initial request form and Physician Declaration form which will be submitted to the responsible physician of the program (in writing or by an electronic way).</li> </ol> <p>The responsible physician will give his advice on the completed Physician Declaration form regarding the admissibility of the patient to the CUP, taking into consideration the possibility to include the patient in an ongoing clinical trial in Belgium (if applicable, at the time of writing this protocol, no trials in Belgium were identified in the target population). He will provide his reasoned advice within three days to the responsible of the program. The responsible of the program will only make belzutifan available to the treating physician if the advice of the responsible physician is positive.</p> <p>When a physician requests the inclusion of a new patient in the CUP, they will be required to provide all needed information for treatment supply to the hospital pharmacy. (Upon the positive advice of the responsible physician, 3 boxes of belzutifan (each containing 90 tablets of 40 mg each) covering 90 days of treatment will be automatically shipped to the hospital pharmacy.</p>

	<p>To ensure timely delivery of the first pack of belzutifan, the approval of the request for enrolment of a patient in the CUP may be delegated to the back-up of the responsible physician in case the responsible physician is not available to make a timely decision. However, the responsible physician remains accountable for inclusion of patients. All requests will be handled within three days of receiving the request.</p> <p>In case of follow-up prescriptions of belzutifan for the treatment of the patient, the treating physician will need to complete a request for treatment resupply. MSD Belgium BV/SRL will ensure a timely delivery of the medication for up-to 180 days of treatment at each re-supply request, equalling max 6 boxes per re-supply. To ensure the timely delivery of the medication, it is recommended that the treating physician contacts MSD Belgium BV/SR two weeks before the last available daily dose of belzutifan. The responsible physician will not need to approve the re-supply of belzutifan.</p> <p>When a patient prematurely discontinues treatment with belzutifan, the treating physician must complete the treatment discontinuation form.</p> <p>Each box of belzutifan can only be used for the patient for whom it was intended. Unused boxes may be transferred to another patient provided that this patient is included in the CUP and approval from MSD Belgium BV/SRL has been obtained.</p> <p>The UK commercial pack labelling of belzutifan (commercial name: Welireg®) will be used for the purpose of this CUP. Additionally, the product will be labelled with a sticker, indicating that it is not a commercial product. This sticker will read as: "COMPASSIONATE USE ONLY. Mag niet verkocht worden. Ne peut pas être vendu. Darf nicht verkauft werden."</p> <p>For details on storage, see Section 13 of the protocol.</p> <p>All patient inclusion requests, resupply requests and discontinuation forms will be completed and submitted electronically by the treating physician using a web-based platform. The treating physician will be requested to register to this platform using a unique username and password (only in exceptional case and agreed with MSD there is a possibility to differ from this procedure).</p>															
Responsible of the program	Pieterjan Debie <a href="mailto:pieterjan.debie@msd.com">pieterjan.debie@msd.com</a> +32-475 80 43 82															
Modalities for the disposal	All unused medication should be returned to <i>MSD Belgium</i> or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the CUP. Medication provided for an individual patient request under the CUP should be used for that specific patient only.															
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>Serious Adverse Reactions for belzutifan (Welireg®) Considered Expected for Safety Reporting Purposes in the EU</p> <table border="1" data-bbox="375 1825 1452 2049"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="3">Total Number of Participants Exposed N = 576</th> </tr> <tr> <th>System Organ Class (MedDRA)</th> <th>SARs (MedDRA Preferred Terms)</th> <th>All SARs by CIOMS Frequency Category</th> <th>Occurrence of Fatal SARs n<sup>a</sup> (%)</th> <th>Occurrence of Life Threatening SARs n<sup>a</sup> (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Total Number of Participants Exposed N = 576			System Organ Class (MedDRA)	SARs (MedDRA Preferred Terms)	All SARs by CIOMS Frequency Category	Occurrence of Fatal SARs n <sup>a</sup> (%)	Occurrence of Life Threatening SARs n <sup>a</sup> (%)					
		Total Number of Participants Exposed N = 576														
System Organ Class (MedDRA)	SARs (MedDRA Preferred Terms)	All SARs by CIOMS Frequency Category	Occurrence of Fatal SARs n <sup>a</sup> (%)	Occurrence of Life Threatening SARs n <sup>a</sup> (%)												

	Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	Common	N/A	N/A
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	Common	N/A	N/A
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Hypoxia	Common	N/A	N/A
	Gastrointestinal disorders	Nausea	Uncommon	N/A	N/A
<p>Abbreviations: CIOMS = Council for Organizations of Medical Sciences; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A = not applicable; SARs = serious adverse reactions; SOC = system organ class.</p> <p>For the purpose of safety reporting in clinical studies only SARs are considered expected.</p> <p>Every participant is counted a single time for each applicable row and column.</p> <p>Life-threatening and fatal reactions are always unexpected due to the concept of increased severity, unless specifically noted in the product labeling and annotated as such in the above table.</p> <p><sup>a</sup> Number of participants who have experienced the SAR.</p> <p>Database cutoff date for MK-6482-001: 03-APR-2023</p> <p>Database cutoff date for MK-6482-004: 01-APR-2024</p> <p>Database cutoff date for MK-6482-013: 24-MAY-2024</p> <p>Database cutoff date for MK-6482-005: 15-APR-2024</p>					

## Informations résumées\_Français

Nom du médicament	Welireg®
Nom de la substance active	Belzutifan
Indication et conditions d'utilisation	<p><b>Indication :</b> Belzutifan (Welireg®) est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints de la maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) qui nécessitent un traitement pour un carcinome à cellules rénales (CCR) locales associé à la VHL, des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocriniennes pancréatiques (TNEP), et pour lesquels les interventions localisées ne sont pas adaptées.</p>
	<p><b>Posologie</b> La dose recommandée de belzutifan (Welireg®) est de 120 mg par jour (trois comprimés de 40 mg) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prenez la dose prescrite une fois par jour, à la même heure chaque jour.</li> <li>• Votre médecin peut modifier votre dose si nécessaire.</li> </ul>
	<p><b>Mode d'administration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avalez le comprimé en entier - ne le cassez pas, ne l'écrasez pas et ne le mâchez pas.</li> <li>• Vous pouvez prendre belzutifan (Welireg®) avec ou sans nourriture.</li> <li>• Si vous oubliez une dose de belzutifan (Welireg®), vous pouvez la prendre dès que possible le même jour. Reprenez la dose quotidienne normale de belzutifan (Welireg®) le jour suivant. Ne prenez pas de comprimés supplémentaires pour compenser l'omission de prise.</li> <li>• En cas de vomissement à un quelconque moment après la prise de belzutifan (Welireg®), ne reprenez pas la dose. Prenez la dose suivante le lendemain.</li> </ul>
	<p><b>Ne prenez jamais belzutifan (Welireg®) si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vous êtes allergique au belzutifan (Welireg®) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 de la notice d'information).</li> </ul> <p>Adressez-vous à votre médecin en cas de doute.</p>
	<p><b>Avertissements</b> Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre belzutifan (Welireg®) si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vous éprouvez des difficultés à respirer ;</li> <li>• vous présentez des problèmes cardiaques ;</li> <li>• vous présentez de faibles taux de globules rouges (anémie) ;</li> <li>• vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse ;</li> <li>• Belzutifan (Welireg®) peut affecter la fertilité, ce qui peut influencer votre capacité à avoir des enfants. Parlez-en à votre médecin si cela vous inquiète.</li> </ul>

Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) peut diminuer votre taux de globules rouges. Les symptômes fréquents comprennent une difficulté respiratoire, de la fatigue, une sensation vertigineuse et une peau pâle.

Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) peut également diminuer votre taux d'oxygène dans le sang. Les symptômes fréquents comprennent une difficulté respiratoire, une fréquence cardiaque augmentée, une respiration rapide et un sentiment d'anxiété ou d'impatience. Bien que les symptômes varient d'une personne à l'autre, une baisse du taux d'oxygène dans le corps qui peut être grave peut nécessiter l'arrêt du traitement par belzutifan (Welireg<sup>®</sup>), la mise en place d'un traitement par oxygène ou une hospitalisation. Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants : décoloration bleuâtre de la peau autour de la bouche, incapacité à prononcer des phrases complètes sans reprendre votre souffle, fatigue inhabituelle et confusion mentale. Compte tenu de ce risque, vous devez arrêter de fumer pendant le traitement par belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).

Votre médecin mesurera régulièrement votre taux d'oxygène et effectuera des tests sanguins pour vérifier votre taux de globules rouges pendant votre traitement par belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).

Le traitement par belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) pour la maladie de von Hippel-Lindau peut provoquer un saignement dans votre cerveau et votre moelle épinière si vous avez des tumeurs dans le cerveau et/ou la moelle épinière. Informez immédiatement votre médecin si vous développez l'un des symptômes suivants: maux de tête sévères, problèmes de vision, somnolence sévère, faiblesse sévère d'un côté de votre corps, mouvements musculaires non coordonnés, douleur sévère dans le cou ou le dos, ou perte de sensation de douleur, de température et de toucher

#### **Enfants et adolescents**

N'administrez pas ce médicament à des enfants et adolescents de moins de 18 ans.

#### **Autres médicaments et belzutifan (Welireg<sup>®</sup>)**

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez. Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) peut en effet influencer le mode d'action de certains autres médicaments. De même, certains autres médicaments peuvent modifier le mode d'action de belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).

Certains médicaments peuvent augmenter le risque d'effets secondaires avec belzutifan (Welireg<sup>®</sup>), par exemple :

- imatinib (utilisé pour traiter le cancer)
- fluconazole (utilisé pour traiter des infections fongiques)
- fluoxétine, fluvoxamine (utilisées pour traiter des troubles dépressifs)

Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) peut modifier le mode d'action d'autres médicaments, par exemple :

- contraceptifs hormonaux tels que désogestrel, éthinyloestradiol et lévonorgestrel
- alfentanil (utilisé comme adjuvant avant ou pendant une anesthésie)
- lurasidone (utilisée pour traiter la schizophrénie ou la dépression bipolaire)
- sirolimus, tacrolimus (utilisés comme prophylaxie du rejet d'organe en cas de greffes)

## **Précautions**

### **Informations sur la grossesse pour les femmes et les hommes**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Votre médecin effectuera un test de grossesse avant que vous ne commenciez à prendre le médicament.

Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) peut nuire à votre enfant à naître et provoquer une fausse couche.

Cela signifie que :

- vous ne devez pas tomber enceinte pendant le traitement par belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) ;
- vous ne devez pas prendre belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) si vous êtes enceinte.

### **Contraception chez les femmes et les hommes**

#### *Femmes*

Si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte :

- Les méthodes de contraception contenant des hormones (telles que la pilule, les injections ou les patchs transdermiques) peuvent ne pas fonctionner aussi bien pendant le traitement par belzutifan (Welireg<sup>®</sup>). Vous devez utiliser une forme efficace de contraception non hormonale ou demander à votre partenaire masculin d'utiliser un préservatif pendant le traitement par belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) et pendant une semaine après votre dernière dose.

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien des méthodes de contraception qui pourraient vous convenir pendant cette période.

Si vous tombez enceinte pendant le traitement par belzutifan (Welireg<sup>®</sup>), parlez-en immédiatement à votre médecin.

#### *Hommes*

Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) peut être transmis à votre enfant à naître et lui nuire. Si vous êtes un homme dont la partenaire est susceptible de tomber enceinte :

- Vous et votre partenaire devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement par belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).
- Cette précaution doit être poursuivie pendant au moins une semaine après votre dernière dose de belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).

Si votre partenaire tombe enceinte pendant que vous êtes sous traitement par belzutifan (Welireg<sup>®</sup>), parlez-en immédiatement à votre médecin.

Si vous êtes un homme dont la partenaire est enceinte :

Utilisez une méthode barrière de contraception pendant le traitement par belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) et pendant une semaine après la dernière dose.

### **Allaitement**

N'allaitiez pas pendant le traitement par belzutifan (Welireg<sup>®</sup>). On ne sait pas si belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) passe dans le lait maternel ; cela pourrait nuire à votre bébé.

Vous ne devez pas allaiter pendant au moins une semaine après votre dernière dose de belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).

### **Fertilité**

	<p>Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) peut nuire à la fertilité. Si vous prévoyez d’avoir un bébé avec votre partenaire, demandez conseil à votre médecin concernant la planification familiale avant de prendre belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).</p> <p><b>Conduite de véhicules et utilisation de machines</b> Vous pouvez avoir une sensation d’étourdissement ou de fatigue après avoir pris belzutifan (Welireg<sup>®</sup>). Dans ce cas, ne conduisez pas et n’utilisez pas d’outils ou de machines jusqu’à ce que vous ne ressentiez plus d’étourdissement ou de fatigue.</p> <p><b>Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) contient du sodium</b> Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu’il est essentiellement « sans sodium ».</p>
<p>Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme</p>	<p><b>Critères d’inclusion</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Être en mesure de comprendre et disposé(e) à fournir un formulaire de consentement éclairé documenté</li> <li>2. Être âgé(e) d’au moins 18 ans</li> <li>3. Présenter un diagnostic de la maladie de Von Hippel-Lindau, sur la base d’une altération de la lignée germinale du gène VHL, et nécessiter un traitement pour un carcinome à cellules rénales (CCR) localisé associé à la VHL, des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocriniennes pancréatiques (TNEP)</li> <li>4. Les interventions localisées ne sont pas adaptées.</li> <li>5. A un fonctionnement adéquat des organes et de la moelle selon l’avis du médecin traitant, et conformément aux recommandations incluses dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)[71].</li> <li>6. Les patients de sexe masculin peuvent recevoir belzutifan s’ils acceptent de prendre les mesures suivantes pendant la période de traitement et durant au moins une semaine suivant la dernière dose : <ul style="list-style-type: none"> <li>• S’abstenir de tout rapport hétérosexuel comme mode de vie préféré et habituel (abstinent à long terme et de manière persistante) et accepter de rester abstinent</li> </ul> <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utiliser un moyen de contraception, à moins d’une azoospermie confirmée (à la suite d’une vasectomie ou d’une cause médicale), comme détaillé ci-dessous : Accepter d’utiliser un préservatif masculin en plus de l’utilisation par la partenaire d’un moyen de contraception supplémentaire en cas de rapport avec pénétration vaginale avec une femme en âge de procréer qui n’est pas actuellement enceinte. Remarque : les hommes dont la partenaire est enceinte ou allaite doivent accepter de s’abstenir de tout rapport avec pénétration vaginale ou d’utiliser un préservatif masculin lors de chaque pénétration vaginale.</li> <li>• Les patients de sexe masculin doivent également accepter d’utiliser un préservatif masculin lors de toute activité permettant le passage d’éjaculat vers une autre personne, quel que soit son sexe.</li> </ul> </li> </ol>

7. Une patiente peut recevoir belzutifan à condition de ne pas être enceinte et de ne pas allaiter, et si au moins l'une des conditions suivantes s'applique :
- Elle n'est pas en âge de procréer
- OU
- Elle est en âge de procréer et utilise une méthode contraceptive hautement efficace (avec un taux d'échec < 1 % par an), dont l'efficacité dépend peu de l'utilisatrice, ou elle s'abstient de tout rapport hétérosexuel comme mode de vie préféré et habituel (abstinence à long terme et de manière persistante), pendant la période de traitement et pendant au moins une semaine après la dernière dose. Le médecin traitant doit évaluer le risque d'échec de la méthode contraceptive (à savoir, non-observance, instauration récente) par rapport à la première dose de belzutifan (Welireg®).
  - Les méthodes de contraception contenant des hormones (telles que la pilule, les injections ou les patchs transdermiques) peuvent ne pas fonctionner aussi bien pendant le traitement par belzutifan (Welireg®). La patiente doit utiliser une forme efficace de contraception non hormonale ou demander à son partenaire masculin d'utiliser un préservatif pendant le traitement par belzutifan (Welireg®) et pendant une semaine après la dernière dose.
  - Une femme en âge de procréer doit présenter un test de grossesse hautement sensible négatif (urinaire ou sérique selon la réglementation locale) dans les 24 heures précédant la première dose de belzutifan (Welireg®).
  - Si un test urinaire ne peut être confirmé comme négatif (par exemple, résultat ambigu), un test de grossesse sérique est nécessaire. Dans ce cas, la patiente doit être exclue de la participation si le résultat du test de grossesse sérique est positif.
  - Le médecin traitant est en charge de l'examen des antécédents médicaux et menstruels, et de l'activité sexuelle récente afin de réduire le risque d'inclusion d'une femme dont la grossesse n'aura pas été détectée à un stade précoce.
8. Être en mesure d'avaler des médicaments oraux
9. Ne pas être éligible à une étude clinique en cours avec le belzutifan (Welireg®) ni un autre médicament expérimental dans l'indication de programme à usage compassionnel, basée sur consultation de : [www.clinicaltrial.be](http://www.clinicaltrial.be), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) et [www.euclinicaltrials.eu](http://www.euclinicaltrials.eu)
10. Ne pas être éligible à un traitement ou ne pas pouvoir être traité(e) de manière adéquate selon les directives cliniques à cause de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité, avec un traitement pharmaceutique alternatif disponible dans le commerce en Belgique ET remboursé pour l'indication de programme à usage compassionnel.
- Critères d'exclusion**
1. Avoir subi une radiothérapie dans les 4 semaines précédant l'instauration du traitement
  2. Avoir subi une intervention chirurgicale pour la VHL ou toute autre intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant l'instauration du traitement

	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Avoir besoin d'une intervention chirurgicale immédiate pour le traitement d'une tumeur</li> <li>4. Souffrir de malabsorption due à une chirurgie gastro-intestinale (GI) antérieure ou à une maladie GI</li> <li>5. Présenter une hypersensibilité à l'ingrédient pharmaceutique actif ou à tout autre composant de la formulation</li> <li>6. A eu un événement cardiovasculaire majeur récent ou toute autre condition cardiaque, respiratoire, médicale ou psychiatrique cliniquement significative qui pourrait interférer avec la participation au programme selon l'avis du médecin traitant ;</li> <li>7. Si une patiente a l'intention d'allaiter un enfant pendant le traitement par belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) ou dans une semaine suivant l'administration de la dernière dose de belzutifan (Welireg<sup>®</sup>)</li> <li>8. Être une femme en âge de procréer qui présente un test de grossesse urinaire positif dans les 24 heures précédant la première dose de belzutifan (Welireg<sup>®</sup>). Si le test urinaire est positif ou ne peut pas être confirmé comme négatif, un test de grossesse sérique sera requis <i>Remarque : si un délai de 24 heures s'est écoulé entre le test de grossesse à la sélection et la première dose de belzutifan (Welireg<sup>®</sup>), un autre test de grossesse (urinaire or sérique) doit être effectué et être négatif pour que la patiente puisse commencer à recevoir le belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).</i></li> <li>9. Avoir utilisé un agent stimulateur de l'érythropoïétine (ASE) au cours des 30 derniers jours</li> <li>10. Souffrir d'hypoxie ou recourir à une supplémentation en oxygène</li> </ol>
Durée	<p>Le CUP se déroulera à partir du moment où le programme CUP sera approuvé par le AFMPS jusqu'à la fin de la procédure de remboursement (indépendamment du résultat), à condition qu'il existe un besoin médical non satisfait.</p> <p>À partir du début du CUP, le belzutifan sera fourni par MSD dans le cadre de ce programme, sur une base individuelle pour chaque patient, selon les critères énoncés dans ce compassionate use program, jusqu'à la fin de la procédure de remboursement (indépendamment du résultat) pour l'indication approuvée ou jusqu'à ce que le programme soit interrompu par l'autorité réglementaire ou le demandeur. À la clôture du programme, MSD avisera le AFMPS du nombre de patients inclus dans le programme, du nombre de patients encore traités et qui continueront à recevoir le produit médicamenteux disponible commercialement après la fin du programme. Toutefois, tant que le produit médicamenteux n'est pas disponible commercialement en Belgique pour l'indication du programme, le demandeur continuera à fournir le produit médicamenteux à ces patients déjà inclus dans le programme, selon les modalités du programme clôturé, sauf décision contraire de l'autorité compétente pour des raisons scientifiques.</p> <p>Si le remboursement n'est pas accordé, après évaluation par la commission de remboursement et décision négative du Ministre des Affaires sociales :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. MSD informera le AFMPS de cette décision.</li> <li>2. Le programme et l'inclusion de nouveaux patients dans le programme seront immédiatement arrêtés.</li> </ol>

	<p>3. Pour les patients déjà inclus dans le programme, le médicament continuera à être fourni selon les modalités du programme, sauf décision contraire de l'autorité compétente pour des raisons scientifiques.</p> <p>En cas de rejet ou de retrait du dépôt auprès de l'EMA, le programme sera arrêté ou les modalités du programme seront adaptées en accord avec les autorités compétentes.</p> <p>Il convient de noter que les modalités d'un programme peuvent être adaptées à tout moment à la demande des autorités compétentes, par exemple, dans le cas où des données scientifiques nécessiteraient un tel changement.</p> <p>Le demandeur doit notifier le AFMPS de toute décision/résultat réglementaire concernant le statut de l'autorisation de mise sur le marché de l'indication pertinente au CUP.</p>
<p>Conditions de distribution</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le médecin traitant déterminera l'éligibilité du patient sur la base des critères énoncés à la rubrique 7.</li> <li>2. Le médecin traitant informera le patient sur le protocole, le belzutifan (Welireg®), les avantages et les risques potentiels, la déclaration des effets indésirables, ainsi que sur d'autres informations recueillies dans le cadre du protocole. Ensuite, le médecin traitant obtiendra le consentement éclairé signé par le patient ou son représentant légal.</li> <li>3. Le médecin traitant devra compléter un formulaire de demande initiale et un formulaire de déclaration du médecin qui seront soumis au médecin responsable du programme (par écrit ou par voie électronique).</li> </ol> <p>Le médecin responsable donnera son avis sur le formulaire de déclaration du médecin complété concernant l'admissibilité du patient au CUP, en tenant compte de la possibilité d'inclure le patient dans un essai clinique en cours en Belgique (le cas échéant, au moment de la rédaction de ce protocole, aucun essai en Belgique n'a été identifié dans la population cible). Il fournira son avis motivé dans un délai de trois jours au responsable du programme. Le responsable du programme ne mettra le belzutifan à disposition du médecin traitant que si l'avis du médecin responsable est positif.</p> <p>Lorsqu'un médecin demande l'inclusion d'un nouveau patient dans le CUP, il devra fournir toutes les informations nécessaires pour l'approvisionnement en traitement à la pharmacie de l'hôpital. (Sur la base de l'avis positif du médecin responsable, 3 boîtes de belzutifan (chacune contenant 90 comprimés de 40 mg) couvrant 90 jours de traitement seront automatiquement expédiées à la pharmacie de l'hôpital.)</p> <p>Pour garantir une livraison rapide du premier lot de belzutifan, l'approbation de la demande d'inscription d'un patient dans le CUP peut être déléguée au remplaçant du médecin responsable en cas d'indisponibilité de ce dernier pour prendre une décision en temps utile. Cependant, le médecin responsable reste responsable de l'inclusion des patients. Toutes les demandes seront traitées dans un délai de trois jours suivant la réception de la demande.</p> <p>En cas de prescriptions additionnelles de belzutifan pour le traitement du patient, le médecin traitant devra compléter une demande de réapprovisionnement. MSD Belgium BV/SRL s'assurera d'une livraison rapide du médicament pour un maximum de 180 jours</p>

	<p>de traitement à chaque demande de réapprovisionnement, équivalant à un maximum de 6 boîtes par réapprovisionnement. Pour garantir la livraison rapide du médicament, il est recommandé que le médecin traitant contacte MSD Belgium BV/SR deux semaines avant la dernière dose quotidienne disponible de belzutifan. Le médecin responsable n'aura pas besoin d'approuver le réapprovisionnement de belzutifan.</p> <p>Lorsqu'un patient interrompt prématurément son traitement avec le belzutifan, le médecin traitant doit compléter le formulaire d'interruption de traitement. Chaque boîte de belzutifan ne peut être utilisée que pour le patient pour lequel elle était destinée. Les boîtes non utilisées peuvent être transférées à un autre patient, à condition que ce patient soit inclus dans le CUP et qu'une approbation de MSD Belgium BV/SRL ait été obtenue. L'étiquetage des packs commerciaux de belzutifan au Royaume-Uni (nom commercial : Welireg®) sera utilisé à des fins de ce CUP. De plus, le produit sera étiqueté avec un autocollant indiquant qu'il ne s'agit pas d'un produit commercial. Cet autocollant portera la mention suivante : "COMPASSIONATE USE ONLY. Mag niet verkocht worden. Ne peut pas être vendu. Darf nicht verkauft werden." Pour plus de détails sur le stockage, voir la Section 13 du protocole.</p> <p>Toutes les demandes d'inclusion de patients, les demandes de réapprovisionnement et les formulaires d'interruption seront complétés et soumis électroniquement par le médecin traitant à l'aide d'une plateforme en ligne. Le médecin traitant sera invité à s'inscrire sur cette plateforme en utilisant un nom d'utilisateur et un mot de passe uniques (uniquement dans des cas exceptionnels et convenus avec MSD, il y a une possibilité de s'écarter de cette procédure).</p>															
Responsable	Pieterjan Debie <a href="mailto:pieterjan.debie@msd.com">pieterjan.debie@msd.com</a> +32-475 80 43 82															
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	Tous les médicaments non utilisés doivent être renvoyés à <i>MSD Belgique</i> ou être détruits dans un établissement approprié le plus rapidement possible après l'arrêt du programme à usage compassionnel par le patient. Les médicaments délivrés pour une demande patient individuelle dans le cadre du programme à usage compassionnel doivent être utilisés uniquement pour ce patient.															
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables inattendus graves	<p>Réactions indésirables graves pour le belzutifan (Welireg®) considérées comme attendues aux fins des rapports de sécurité dans l'UE</p> <table border="1" data-bbox="373 1576 1452 1986"> <thead> <tr> <th colspan="5">Nombre total de participants exposés N = 576</th> </tr> <tr> <th>Classe de systèmes d'organes (MedDRA)</th> <th>Réactions indésirables graves (termes MedDRA privilégiés)</th> <th>Toutes les réactions indésirables graves par catégorie de fréquence CIOMS</th> <th>Survenue de réactions indésirables graves fatales n° (%)</th> <th>Survenue de réactions indésirables graves mettant en jeu le pronostic vital n° (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affections hématologiques et</td> <td>Anémie</td> <td>Fréquent</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre total de participants exposés N = 576					Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Réactions indésirables graves (termes MedDRA privilégiés)	Toutes les réactions indésirables graves par catégorie de fréquence CIOMS	Survenue de réactions indésirables graves fatales n° (%)	Survenue de réactions indésirables graves mettant en jeu le pronostic vital n° (%)	Affections hématologiques et	Anémie	Fréquent	N/A	N/A
Nombre total de participants exposés N = 576																
Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Réactions indésirables graves (termes MedDRA privilégiés)	Toutes les réactions indésirables graves par catégorie de fréquence CIOMS	Survenue de réactions indésirables graves fatales n° (%)	Survenue de réactions indésirables graves mettant en jeu le pronostic vital n° (%)												
Affections hématologiques et	Anémie	Fréquent	N/A	N/A												

	du système lymphatique				
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Fréquent	N/A	N/A
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Hypoxie	Fréquent	N/A	N/A
	Affections gastro-intestinales	Nausée	Peu fréquent	N/A	N/A
<p>Abréviations : CIOMS = Council for International Organizations of Medical Sciences (Conseil des organisations internationales des sciences médicales) ; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dictionnaire médical des affaires réglementaires) ; N/A = non applicable.</p> <p>Aux fins des rapports de sécurité dans les études cliniques, seules les réactions indésirables graves sont considérées comme attendues.</p> <p>Chaque participant est compté une seule fois pour chaque ligne et chaque colonne applicables.</p> <p>Les réactions fatales et mettant en jeu le pronostic vital sont toujours inattendues en raison du concept de gravité accrue, sauf si elles sont spécifiquement indiquées dans l'étiquetage du produit et annotées comme telles dans le tableau ci-dessus.</p> <p><sup>a</sup> Nombre de participants ayant présenté la réaction indésirable grave.</p> <p>Date limite de recueil de la base de données pour MK-6482-001 : 03-AVR-2023</p> <p>Date limite de recueil de la base de données pour MK-6482-004 : 01-AVR-2024</p> <p>Date limite de recueil de la base de données pour MK-6482-013 : 24-MAI-2024</p> <p>Date limite de recueil de la base de données pour MK-6482-005 : 15-APR-2024</p>					

## Samengevatte informatie\_Nederlands

Naam geneesmiddel	Welireg <sup>®</sup>
Naam actieve substantie	Belzutifan
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p><b>Indicatie:</b> Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) wordt aanbevolen voor de behandeling van volwassen patiënten die lijden aan de ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL) en die therapie behoeven voor het hieraan gekoppelde gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), centraal zenuwstelsel (CNS) hemangioblastoom of neuro-endocriene tumor in de pancreas (pNET) en waarvoor lokale procedures ongeschikt zijn.</p> <p><b>Hoeveel moet u innemen</b> De geadviseerde dosis van belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) is 120 mg per dag (drie tabletten van 40 mg):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neem uw voorgeschreven dosis één keer per dag, telkens op hetzelfde tijdstip.</li> <li>• Eventueel kan uw arts uw dosis aanpassen.</li> </ul> <p><b>Hoe moet u het medicijn innemen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Slik de tablet in zijn geheel in - breek niet door, verpletter de tablet niet en kauw er ook niet op.</li> <li>• U mag belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) innemen tijdens of buiten de maaltijd.</li> <li>• Als u een dosis belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) hebt gemist, kan deze zo snel mogelijk op dezelfde dag worden ingehaald. Herneem uw normaal dagdosisplanning voor belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) de daaropvolgende dag. Neem geen extra tablets in om een vergeten dosis in te halen.</li> <li>• Als u moet overgeven nadat u belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) hebt ingenomen, neem dan geen nieuwe dosis in. Neem de volgende dosis op de volgende dag.</li> </ul> <p><b>Neem belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) niet in in de volgende gevallen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U bent allergisch voor belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) of een van de andere stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van de bijsluiters. Neem contact op met uw arts als u twijfelt.</li> </ul> <p><b>Waarschuwingen</b> Neem contact op met uw arts of apotheker voordat dit medicijn inneemt als u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ademhalingsproblemen ondervindt</li> <li>• hartproblemen hebt</li> <li>• lijdt aan anemie (te laag gehalte aan rode bloedcellen)</li> <li>• zwanger bent of van plan bent om zwanger te worden</li> <li>• Mogelijk beïnvloedt belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) de vruchtbaarheid, wat gevolgen kan hebben voor uw vermogen om kinderen te krijgen. Neem contact op met uw arts als dit voor uw een probleem is.</li> </ul> <p>Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) kan het aantal rode bloedcellen in uw lichaam doen dalen. Vaak voorkomende symptomen zijn kortademigheid, vermoeidheid, duizeligheid en een bleke huid.</p>

Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) kan ook het zuurstofniveau in uw bloed doen dalen. Vaak voorkomende symptomen zijn kortademigheid, verhoogde hartslag, snelle ademhaling en zich angstig of rusteloos voelen. Hoewel de symptomen van persoon tot persoon kunnen verschillen, kan een laag zuurstofniveau in uw lichaam ernstig zijn en moet de behandeling met belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) worden stopgezet, moet u een zuurstoftherapie ondergaan en moet u mogelijk in het ziekenhuis worden opgenomen. Neem meteen contact op met uw arts als u een van onderstaande symptomen opmerkt: huidverkleuring ronde de mond, onmogelijkheid om in volzinnen te praten zonder adem te halen ongewone moeheid en verwardheid. In het kader van dit risico zou u moeten stoppen met roken zolang u belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) inneemt. Uw arts zal uw zuurstofniveau regelmatig meten en zal bloedonderzoeken uitvoeren om het aantal rode bloedcellen tijdens u behandeling met belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) op te volgen. U kunt een bloeding in uw hersenen of ruggenmerg krijgen als u belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) inneemt voor tumoren in uw hersenen en/of ruggenmerg bij de ziekte van von Hippel-Lindau. Vertel het meteen aan uw arts als u last krijgt van: ernstige hoofdpijn, niet meer goed kunnen zien, erg slaperig zijn, erg weinig kracht aan één kant van uw lichaam, bewegen van spieren zonder dat u dit wilt, ernstige pijn in uw nek of rug, of minder goed voelen van pijn, kou of warmte en aanraking

**Kinderen en adolescenten**

Geef dit medicijn niet aan kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

**Gebruikt u nog medicijnen samen met belzutifan (Welireg<sup>®</sup>)?**

Vertel uw arts of apotheker over andere medicijnen die u inneemt. Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) kan immers de werking van andere medicijnen beïnvloeden. Daarnaast kunnen die andere medicijnen ook de werking van belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) beïnvloeden.

Sommige medicijnen kunnen het risico op bijwerkingen van belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) verhogen, bijvoorbeeld.

- imatinib (gebruikt om kanker te behandelen)
- fluconazole (gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties)
- fluoxetine, fluvoxamine (gebruikt voor de behandeling van depressies)

Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) de manier waarop andere medicijnen werken beïnvloeden, bijvoorbeeld :

- hormonale anticonceptiva zoals desogestrel, ethinylestradiol en levonorgestrel
- alfentanil (gebruikt als supplement voor of tijdens anesthesie)
- lurasidone (gebruikt voor de behandeling van schizofrenie of een bipolaire depressie)
- sirolimus, tacrolimus (gebruikt als prophylaxis voor de orgaanverwerping bij transplantaties)

**Voorzorgsmaatregelen**

**Zwangerschapsinformatie voor vrouwen en mannen**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn inneemt.

Uw arts zal een zwangerschapstest afnemen voor u start met het innemen van het medicijn. Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby waardoor u een miskraam kunt hebben. Dit betekent het volgende:

- U mag niet zwanger worden zolang u belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) inneemt
- U mag belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) niet innemen als u zwanger bent.

	<p><b>Contraceptie bij vrouwen en mannen</b></p> <p><i>Vrouwen</i></p> <p>Als u een vrouw bent in de vruchtbare leeftijd:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mogelijk werken anticonceptiemethodes die hormonen bevatten (zoals anticonceptiepillen, prikpil of transdermale systemen (patches) niet of niet goed tijdens uw behandeling met belzutifan (Welireg<sup>®</sup>). U moet een effectieve vorm van niet-hormonale anticonceptie gebruiken of een mannelijke partner hebben die een condoom gebruikt tijdens de behandeling met belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) en tot 1 week na uw laatste dosis.</li> </ul> <p>Praat met uw arts of apotheker over de anticonceptiemethodes die in die periode goed zijn voor u.</p> <p>Als u zwanger wordt terwijl u belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) inneemt, spreek dan meteen met uw arts.</p> <p><i>Mannen</i></p> <p>Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) kan worden doorgegeven aan uw ongeboren baby en kan voor hem/haar schadelijk zijn. Als u een man bent wiens vrouw in de vruchtbare leeftijd is:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• moeten uw partner en uzelf een effectief anticonceptiemiddel gebruiken terwijl belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) wordt ingenomen.</li> <li>• u moet dit blijven doen tot minstens 1 week na de laatste dosis belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).</li> </ul> <p>Als uw partner zwanger wordt terwijl u belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) inneemt, spreek dan meteen met uw arts.</p> <p>Als u een man bent wiens vrouw in verwachting is: Gebruik een barrièremethode als anticonceptie tijdens de behandeling met belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) en tot 1 week na de laatste dosis.</p> <p><b>Borstvoeding</b></p> <p>Geef geen borstvoeding tijdens een behandeling met belzutifan (Welireg<sup>®</sup>). Het is nog niet geweten of belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) kan worden doorgegeven via de moedermelk, wat schadelijk kan zijn voor uw baby.</p> <p>U mag geen borstvoeding geven tot minstens 90 dagen na de laatste dosis belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).</p> <p><b>Vruchtbaarheid</b></p> <p>Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) kan de vruchtbaarheid in gevaar brengen. Als u van plan bent zwanger te worden met uw partner, praat dan met uw arts over gezinsplanning voor u belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) begint in te nemen.</p> <p><b>Rijvaardigheid en het gebruik van machines</b></p> <p>Mogelijk bent u duizelig of vermoeid na het innemen van belzutifan (Welireg<sup>®</sup>). Als dit het geval is, rij dan niet en gebruik geen gereedschap of machines tot u zich niet meer duizelig of vermoeid voelt.</p> <p><b>Belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) bevat natrium</b></p> <p>Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per filmomhulde tablet. Dit wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.</p>
<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten</p>	<p><b>Inclusiecriteria</b></p> <p>1. Heeft het vermogen om het gedocumenteerde formulier geïnformeerde toestemming te begrijpen en aan te leveren</p>

worden toegelaten	<p>2. Is 18 jaar of ouder</p> <p>3. Heeft de diagnose gekregen van de ziekte van Von Hippel-Lindau op basis van de germline VHL-verandering en behoeft een therapie voor VHL-geassocieerd gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastoom van het centrale zenuwstelsel (CZS) of pancreas-neuro-endocriene tumoren (pNET)</p> <p>4. Lokale procedures zijn ongeschikt.</p> <p>5. Heeft orgaan- en mergfunctie zoals hieronder gedefinieerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute neutrofieltelling <math>\geq 1.000/\mu\text{L}</math>, hemoglobineniveau <math>\geq 10 \text{ g/dL}</math> en plaatjestelling <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math> zonder transfusie of groeifactorondersteuning binnen de twee weken voor het bekomen van de hematologiewaarden bij screening</li> <li>• Serum creatinine niveau <math>\leq 2.0 \times</math> bovengrens van het normale (ULN)</li> <li>• AST en ALT <math>&lt; 2.5 \times</math> ULN, totale bilirubine <math>&lt; 1.5 \times</math> ULN (<math>&lt; 3 \times</math> ULN bij patiënten met de ziekte van Gilbert') en alkalinefosfatase <math>\leq 2.5 \times</math> ULN</li> </ul> <p>6. Mannelijke patiënten komen in aanmerking voor behandeling met belzutifan als ze akkoord gaan met het volgende tijdens de behandelingsperiode en ten minste 1 week na het beëindigen ervan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zich onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap als hun voorkeurs- en gewoontelijke levensstijl (onthouding op een langdurige en persistente wijze) en akkoord gaan om zich blijvend te onthouden</li> </ul> <p>OF</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moet akkoord gaan om een contraceptiemiddel te gebruiken tenzij hij bevestigd azoospermisch is (door vasectomie of door een medische oorzaak zoals hieronder beschreven: Akkoord gaan met het gebruik van een mannelijk condoom plus partnergebruik van een aanvullende anticonceptiemethode bij het hebben van penis-vaginale geslachtsgemeenschap met een vrouw in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) die momenteel niet zwanger is. Opmerking: Mannen met een zwangere of een borstvoeding gevende partner moeten akkoord gaan om zich te onthouden van penis-vaginale geslachtsgemeenschap of gebruik maken van een mannelijk condoom voor elke episode van de penis-vaginale penetratie.</li> <li>• Mannelijke patiënten moeten eveneens akkoord gaan om een mannelijk condoom te gebruiken wanneer ze overgaan tot handelingen die de doorgang in of ejaculatie bij inhouden van een persoon van om het even welke aard.</li> </ul> <p>7. Een vrouwelijke patiënt komt in aanmerking voor behandeling met belzutifan als ze niet zwanger is of borstvoeding geeft en ten minste een van onderstaande voorwaarden van toepassing is:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geen vrouw is op vruchtbare leeftijd (WOCBP)</li> </ul> <p>OF</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Een vrouw is op vruchtbare leeftijd en gebruik maakt van een hoog effectief anticonceptiemiddel (met een foutratio van <math>&lt; 1 \%</math> per jaar), met een lage gebruiksfrequentie van, of zich volledig onthoudt van heteroseksuele geslachtsgemeenschap als haar favoriete en gewoontelijke levensstijl (onthouding op de lange termijn en op persistente wijze) tijdens de behandelingsperiode en tot minstens 1 week na de laatste dosis. De behandelende arts moet het falingspotentieel van de</li> </ul>
-------------------	--

anticonceptiemethode inschatten (bijv. het niet-naleven ervan, slecht kortgeleden ingesteld) in relatie met de eerste dosis van belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).

- Het gebruik van belzutifan kan de effectiviteit van hormonale anticonceptie verminderen. Co-administratie van belzutifan met hormonale anticonceptiva kan leiden tot anticonceptief falen of een toename van doorbraakbloedingen. Patiënten die hormonale anticonceptiva gebruiken, moeten een alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethode gebruiken of hun mannelijke partner vragen een condoom te gebruiken tijdens de behandeling met belzutifan en tot 1 week erna.
- Een vrouw in vruchtbare leeftijd moet een hooggevoelige zwangerschapstest ondergaan (via urine of serum zoals bepaald door de lokale wet) binnen de 24 uur voorafgaand aan de eerste dosis belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).
- Als een urinetest niet bevestigd negatief is (dus bij een ambigu resultaat), moet worden overgegaan tot een zwangerschapstest met serum. In dergelijke gevallen moet de patiënt worden uitgesloten van behandeling met belzutifan als het resultaat van de zwangerschapstest met serum positief blijkt te zijn.
- De behandelende arts is verantwoordelijk voor het nakijken van de medische historiek, de menstratiehistoriek en de recente seksuele activiteit om het risico voor de opname van een vrouw met een niet gedetecteerde vroege zwangerschap zoveel mogelijk te verminderen.

8. In staat zijn om medicijnen oraal in te nemen

9. De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie met belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) of een ander onderzoeksgeneeskundig product in de CUP-indicatie. Dit moet nagekeken worden op de volgende websites: [www.clinicaltrial.be](http://www.clinicaltrial.be), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) en [www.euclinicaltrials.eu](http://www.euclinicaltrials.eu).

10. De patiënt komt niet in aanmerking voor de behandeling en kan niet op adequate wijze worden behandeld overeenkomstig de klinische richtlijnen om redenen van efficiëntie of veiligheid met een alternatieve farmaceutische therapie die commercieel beschikbaar is in België EN die wordt terugbetaald voor de CUP-indicatie.

**Exclusiecriteria**

1. Heeft radiotherapie ondergaan in de vier weken voorafgaand aan de start van de therapie
2. Onderging een chirurgische procedure voor een VHL-ziekte of een andere uitgebreide chirurgische procedure in de vier weken voorafgaand aan de start van de therapie
3. Heeft een onmiddellijke nood aan een chirurgische ingreep voor de behandeling van een tumor
4. Heeft een malabsorptie ten gevolge van een eerder gastrointestinale chirurgie of leidt aan een aandoening van het maag-darmstelsel
5. Is hypergevoelig voor het actieve farmaceutische bestanddeel of een andere component in de formulering
6. Heeft om het even welke ernstige cardiovasculaire ander klinisch significante hart-, ademhalings- of andere medische of psychiatrische aandoening die volgens de behandelende geneesheer kan interfereren met de deelname aan het programma
7. Als het gaat om een vrouwelijke patiënt, heeft de bedoeling om borstvoeding te geven aan een kind tijdens de behandeling met belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) of binnen de 1 week na toediening van de laatste dosis belzutifan (Welireg<sup>®</sup>)

	<p>8. Een vrouw in vruchtbare leeftijd met een positieve urine zwangerschapstest binnen de 24 uur voorafgaand aan de eerste startdosis belzutifan (Welireg<sup>®</sup>). Als de urinetest positief of niet-beslissend is als zijnde negatief, moet een zwangerschapstest op basis van serum worden gedaan <i>Opmerking: In het geval er meer dan 24 uur zijn voorbijgegaan tussen de zwangerschapstest bij screening en de eerste dosis belzutifan (Welireg<sup>®</sup>) moet een nieuwe zwangerschapstest (urine of serum) worden gedaan die eveneens negatief is voor de patiënt van start kan gaan met de eerste dosis belzutifan (Welireg<sup>®</sup>).</i></p> <p>9. Gebruik van erythropoëtine stimulerende producten (ESA) in de afgelopen 30 dagen</p> <p>10. Hypoxie of zuurstofsupplement</p>
Looptijd	<p>Het CUP loopt vanaf het moment dat het CUP-programma door het FAGG is goedgekeurd tot de terugbetalingsprocedure is beëindigd (ongeacht de uitkomst), mits er een onvoldaan medisch behoefte is.</p> <p>Vanaf het begin van het CUP zal belzutifan door MSD worden verstrekt binnen het kader van dit programma, op individuele basis voor elke patiënt, volgens de criteria die in dit CUP zijn vermeld, totdat de terugbetalingsprocedure is beëindigd (ongeacht de uitkomst) voor de goedgekeurde indicatie of totdat het programma door de regelgevende autoriteit of de aanvrager wordt beëindigd. Bij de sluiting van het programma zal MSD het FAGG op de hoogte stellen van het aantal patiënten dat in het programma is opgenomen, het aantal patiënten dat nog wordt behandeld en die na de beëindiging van het programma verder zal worden voorzien van het commercieel beschikbare geneesmiddel. Echter, zolang het geneesmiddel in België niet commercieel beschikbaar is voor de indicatie van het programma, zal de aanvrager het geneesmiddel blijven verstrekken aan deze patiënten die al in het programma zijn opgenomen, volgens de modaliteiten van het gesloten programma, tenzij de bevoegde autoriteit om wetenschappelijke redenen anders besluit.</p> <p>Als de terugbetaling niet wordt verleend, na evaluatie door de terugbetalingscommissie en een negatieve beslissing van de Minister van Sociale Zaken:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>MSD zal het FAGG informeren over deze beslissing.</i></li> <li>2. <i>Het programma en de opname van nieuwe patiënten in het programma worden onmiddellijk stopgezet.</i></li> <li>3. <i>Voor patiënten die al in het programma zijn opgenomen, zal het medicijn blijven worden verstrekt volgens de modaliteiten van het programma, tenzij de bevoegde autoriteit om wetenschappelijke redenen anders besluit.</i></li> </ol> <p>In het geval dat de indiening bij de EMA wordt afgewezen of ingetrokken, zal het programma worden stopgezet of zullen de modaliteiten van het programma worden aangepast in overeenstemming met de bevoegde autoriteiten. Het is vermeldenswaard dat de modaliteiten van een programma op verzoek van de bevoegde autoriteiten op elk moment kunnen worden aangepast, bijvoorbeeld in het geval dat wetenschappelijke gegevens een dergelijke wijziging noodzakelijk maken. De aanvrager dient het FAMHP te informeren over elke regelgevende beslissing/uitkomst met betrekking tot de status van de marketingvergunning voor de indicatie die relevant is voor het CUP.</p>
Distributievoorwaarden	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. De behandelende arts zal bepalen of de patiënt in aanmerking komt op basis van de criteria vastgelegd in rubriek 7</li> <li>2. De behandelende arts zal de patiënt informeren over het protocol, belzutifan (Welireg<sup>®</sup>), de potentiële voordelen en risico's, de AE-rapportering en elke ander informatie die is verzameld in het kader van het protocol. Daarna zal de behandelende</li> </ol>

- arts het ondertekende document geïnformeerde toestemming bekomen van de potentiële patiënt of zijn wettelijke vertegenwoordiger.
3. De behandelende arts moet een initiël aanvraagformulier en een verklaring van de arts invullen die zal worden ingediend bij de verantwoordelijke arts van het programma (schriftelijk of op elektronische wijze).

De verantwoordelijke arts zal advies geven over de ingevulde verklaring van de arts met betrekking tot de toelating van de patiënt tot de CUP, rekening houdend met de mogelijkheid om de patiënt op te nemen in een lopende klinische studie in België (indien van toepassing, op het moment van het schrijven van dit protocol waren er geen studies in België geïdentificeerd in de doelgroep). Hij zal zijn gemotiveerde advies binnen drie dagen aan de verantwoordelijke van het programma geven. De verantwoordelijke van het programma zal belzutifan alleen beschikbaar stellen aan de behandelende arts als het advies van de verantwoordelijke arts positief is.

Wanneer een arts de opname van een nieuwe patiënt in de CUP aanvraagt, moet hij alle benodigde informatie voor de levering van de behandeling aan de ziekenhuisapotheek verstrekken. (Bij positieve advies van de verantwoordelijke arts zullen automatisch 3 dozen belzutifan (elk met 90 tabletten van 40 mg) die 90 dagen behandeling dekken, naar de ziekenhuisapotheek worden verzonden.)

Om tijdige levering van het eerste pakket belzutifan te waarborgen, kan de goedkeuring van de aanvraag voor inschrijving van een patiënt in het CUP worden gedelegeerd aan de vervanger van de verantwoordelijke arts in het geval dat de verantwoordelijke arts niet beschikbaar is om tijdig een beslissing te nemen. De verantwoordelijke arts blijft echter verantwoordelijk voor de opname van patiënten. Alle aanvragen worden binnen drie dagen na ontvangst van de aanvraag behandeld.

In geval van vervolgvorschriften van belzutifan voor de behandeling van de patiënt, moet de behandelende arts een aanvraag voor herbevoorrading van de behandeling invullen. MSD Belgium BV/SRL zorgt voor tijdige levering van het medicijn voor maximaal 180 dagen behandeling bij elke herbevoorradingaanvraag, wat overeenkomt met maximaal 6 dozen per herbevoorrading. Om de tijdige levering van het medicijn te waarborgen, wordt aangeraden dat de behandelende arts MSD Belgium BV/SR twee weken voor de laatste beschikbare dagelijkse dosis belzutifan contacteert. De verantwoordelijke arts hoeft de herbevoorrading van belzutifan niet goed te keuren.

Wanneer een patiënt de behandeling met belzutifan vroegtijdig stopzet, moet de behandelende arts het formulier voor het stopzetten van de behandeling invullen. Elke doos belzutifan kan alleen worden gebruikt voor de patiënt voor wie deze bedoeld was. Ongeopende dozen mogen worden overgedragen aan een andere patiënt, op voorwaarde dat deze patiënt is opgenomen in de CUP en dat goedkeuring van MSD Belgium BV/SRL is verkregen. Het etiket van de commerciële verpakking van belzutifan in het VK (commerciële naam: Welireg®) zal worden gebruikt voor dit CUP. Bovendien zal het product worden gelabeld met een sticker die aangeeft dat het geen commercieel product is. Deze sticker zal luiden: "COMPASSIONATE USE ONLY. Mag niet verkocht worden. Ne peut pas être vendu. Darf nicht verkauft warden." Voor details over opslag, zie Sectie 13 van het protocol.

Alle aanvragen voor patiëntinclusie, herbevoorradingaanvragen en formulieren voor stopzetting zullen elektronisch worden ingevuld en ingediend door de behandelende arts met

	<p>behelp van een webgebaseerd platform. De behandelende arts wordt verzocht zich op dit platform te registreren met een unieke gebruikersnaam en wachtwoord (slechts in uitzonderlijke gevallen en in overleg met MSD is er een mogelijkheid om van deze procedure af te wijken).</p>				
Verantwoordelijke	<p>Pieterjan Debie <a href="mailto:pieterjan.debie@msd.com">pieterjan.debie@msd.com</a> +32-475 80 43 82</p>				
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Alle ongebruikte medicatie moet worden teruggestuurd naar <i>MSD Belgium</i> of moet zo snel mogelijk worden vernietigd in een erkende vestiging na de verwijdering van de patiënt uit het CUP. Medicatie die is aangeleverd voor een bepaalde patiënt onder CUP mag alleen worden gebruikt voor die patiënt.</p>				
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen	<p>Ernstige ongewenste reacties op belzutifan (Welireg®) die voor veiligheidsrapportage in de EU als verwacht worden beschouwd</p>				
			<p><b>Totaal aantal blootgestelde deelnemers N = 576</b></p>		
	<b>Systeem orgaanklasse (MedDRA)</b>	<b>SAR's (MedDRA Voorkeurterminologie)</b>	<b>Alle SAR's op basis van de CIOMS frequentiecategorie</b>	<b>Voorvallen van SAR's met dodelijke afloop n<sup>a</sup> (%)</b>	<b>Voorvallen van levensbedriegen de SAR's n<sup>a</sup> (%)</b>
	Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie	Vaak	NvT	NvT
	Ademhalingsstelsel-, borstkas) en mediastinumaandoeningen	Dyspnoea	Vaak	NvT	NvT
	Ademhalingsstelsel-, borstkas) en mediastinumaandoeningen	Hypoxie	Vaak	NvT	NvT
Aandoeningen van het maag-darmstelsel	Nausea	Komt weinig voor	NvT	NvT	
<p>Afkortingen: CIOMS = Council for Organizations of Medical Sciences; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NvT = niet van toepassing; SARs = serious adverse reactions; SOC = system organ class.</p> <p>Voor wat betreft de veiligheidsrapportering in klinische onderzoeken worden alleen SAR's beschouwd als verwacht.</p>					

Elke patiënt wordt een keer geteld in elke rij en kolom van toepassing.

Levensbedreigende en fatale reacties zijn altijd onverwacht vanwege het concept van verhoogde ernst, tenzij specifiek vermeld op het etiket van het product en als zodanig geannoteerd in de bovenstaande tabel.

<sup>a</sup> Totaal aantal blootgestelde deelnemers die de SAR hebben ervaren.

Afsluitdatum database voor MK-6482-001: 03-APR-2023

Afsluitdatum database voor MK-6482-004: 01-APR-2024

Afsluitdatum database voor MK-6482-013: 24-MEI-2024

Afsluitdatum database voor MK-6482-005: 15-APR-2024