



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

WELIREG[®]
belzutifano

APRESENTAÇÕES

WELIREG[®]

Comprimido revestido de

- 40 mg de belzutifano em embalagem com 90 comprimidos revestidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

WELIREG[®]

Cada comprimido revestido contém 40 mg de belzutifano.

Excipientes: croscarmellose sódica, acetato e succinato de hipromelose, estearato de magnésio, manitol, celulose microcristalina, dióxido de silício, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e azul de indigotina 132 laca de alumínio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

WELIREG[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos que necessitam de terapia para carcinoma de células renais (CCR), hemangioblastoma do sistema nervoso central (SNC) ou tumores neuroendócrinos de pâncreas (TNEp) associados à síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), e que não necessitem de cirurgia imediata.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de WELIREG[®] foi investigada no Estudo-004, um estudo clínico de fase II, aberto, em 61 pacientes com doença VHL que apresentaram no mínimo um tumor sólido mensurável (conforme definido por *RECIST v. 1.1*) localizado no rim, e que não necessitaram de cirurgia imediata. Os pacientes receberam WELIREG[®] na dose de 120 mg uma vez ao dia. Os pacientes foram avaliados radiologicamente em aproximadamente 12 semanas após o início do tratamento e posteriormente a cada 12 semanas. O tratamento continuou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O estudo excluiu pacientes que apresentassem qualquer evidência de doença metastática, CCR ou outros tumores associados à doença VHL, uma necessidade imediata de intervenção cirúrgica para tratamento do tumor, qualquer procedimento cirúrgico de grande porte concluído dentro de 4 semanas antes da inclusão no estudo, qualquer evento cardiovascular de grande porte no período de 6 meses antes da administração do medicamento em estudo ou tratamentos sistêmicos anteriores para CCR associado à doença VHL.

As características da população do estudo foram: idade mediana de 41 anos, 3,3% com 65 anos de idade ou mais; 52,5% homens; 90,2% brancos e 82,0% apresentaram um ECOG PS de 0 e 16,4% apresentaram um ECOG PS de 1. Setenta e sete por cento dos pacientes tiveram procedimentos cirúrgicos para CCR anteriores. Outros tumores associados à doença VHL em pacientes incluíram lesões pancreáticas (100,0%), das quais 36,1% eram tumores neuroendócrinos de pâncreas, hemangioblastomas do sistema nervoso central (82,0%) e angiomas da retina (19,7 %) com base no Comitê Central de Revisão Independente (*Independent Review Committee - IRC*).

O desfecho primário de eficácia para o tratamento de CCR associado à doença VHL foi Taxa de Resposta Objetiva (TRO) medida por *Integrated Radiology and Oncology Assessment (IRO)* utilizando o *RECIST v. 1.1* conforme avaliado pelo IRC. Os desfechos de eficácia adicionais incluíram taxa de controle da doença (TCR), duração da resposta, sobrevida livre de progressão (SLP), tempo para resposta (TPR) e tempo para cirurgia (TPC). Os desfechos radiográficos foram avaliados pelo IRC usando o *RECIST v. 1.1*. O benefício clínico de WELIREG[®] na redução do tamanho do tumor CCR e no retardo do crescimento de tumores foi suportado por uma taxa de crescimento linear de lesão pré-tratamento e pós-tratamento de 3,28 e 3,63 mm/ano, respectivamente no Estudo-004. Um total de 91,8% dos participantes (56/61) tiveram decréscimo na soma dos diâmetros alvo do tumor. Após um período de acompanhamento mediano de 21,8 meses, 1 de 61 (2%) dos pacientes necessitou de procedimento de redução do tumor CCR durante o tratamento. Em um estudo de história natural, pacientes com CCR submetidos ao monitoramento ativo demonstraram uma taxa de crescimento linear *i* de 3,56 mm/ano e mostraram que 25% dos pacientes realizaram seu primeiro procedimento de redução do tumor no período de 17,5 meses de acompanhamento. A Tabela 1 resume os resultados de eficácia para os tumores CCR associados à doença VHL no Estudo-004.

Tabela 1: Resultados de eficácia para WELIREG® para tumores CCR associados à doença VHL

| Desfecho | WELIREG® 120 mg ao dia n=61 |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| Taxa de resposta objetiva | |
| TRO (95% IC) | 49,2% (36,1, 62,3) |
| Resposta completa | 0% |
| Resposta parcial | 49,2% |
| Doença estável | 49,2% |
| Taxa de controle da doença [†] | 98,4% |
| Duração da resposta[‡] | |
| Mediana em semanas (intervalo) | Não atingida (12,1+, 96,9+) |
| % (n) com duração ≥ 9 meses | 100,0% (17) |
| Tempo Para resposta | |
| Mediana em semanas (intervalo) | 35,8 (11,6, 82,9) |
| Tempo Para Cirurgia | |
| Mediana em semanas (95% IC) | Não atingida (NE, NE) |
| SLP[‡] | |
| Mediana em semanas (95% IC) | Não atingida (108,7, NE) |
| Taxa de SLP em 24 meses | 96,5% |

[†] Baseada na melhor resposta de doença estável ou melhor resposta

[‡] Baseada em estimativas de Kaplan-Meier

+ Indica resposta em andamento

NE = Não estimável

Os desfechos de eficácia para o tratamento de outros tumores associados à doença VHL incluíram TRO, TCD e duração da resposta, conforme avaliados pelo IRC usando RECIST v. 1.1. Estes resultados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados de eficácia para WELIREG® para outros tumores associados à síndrome de von Hippel-Lindau (VHL)

| Desfecho | WELIREG® 120 mg ao dia n=61 | | |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| | Pacientes com lesões pancreáticas avaliáveis n=61 | Pacientes com tumores neuroendócrinos de pâncreas avaliáveis n=22 | Pacientes com hemangioblastomas do SNC avaliáveis n=50 |
| Taxa de resposta objetiva | | | |
| TRO (95% IC) | 77% (64,5, 86,8) | 90,9% (70,8, 98,9) | 30% (17,9, 44,6) |
| Resposta completa | 9,8% | 13,6% | 6,0% |
| Resposta parcial | 67,2% | 77,3% | 24,0% |
| Doença estável | 21,3% | 9,1% | 62,0% |
| Taxa de controle da doença [†] | 98,4% | 100,0% | 92,0% |
| Duração da resposta[‡] | | | |
| Mediana em semanas (intervalo) | Não atingida (11,1+, 96,7+) | Não atingida (12,7+, 96,7+) | Não atingida (12,1+, 96,9+) |
| % (n) com duração ≥ 12 meses | 100,0% (21) | 100,0% (12) | 100,0% (10) |

[†] Baseada na melhor resposta de doença estável ou melhor resposta

[‡] Baseada em estimativas de Kaplan-Meier

+ Indica resposta em andamento

A resposta de hemangioblastoma da retina foi determinada pela avaliação do ICR através de fotografias de fundoscopia. Dezesete pacientes foram determinados pelo investigador como tendo hemangioblastomas de retina na linha de base. Dezesesseis destes 17 pacientes foram avaliados quanto à resposta com avaliações de monitoramento. As respostas foram medidas separadamente para cada olho e confirmadas por avaliações subsequentes. Dos 16 pacientes, 12 foram avaliados pelo IRC como tendo hemangioblastomas de retina em 16 olhos, e 4 pacientes foram avaliados sem hemangioblastoma de retina pelo IRC. Todos os 12 pacientes melhoraram, e todos tiveram melhora por mais de 6 meses, com 10 pacientes continuando a apresentar melhora por mais de 12 meses e 1 continuou a melhorar por mais de 18 meses. O tempo mediano para resposta é 2,7 meses (faixa 2,5 – 8,3 meses).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Classe Terapêutica

Inibidor do fator indutor de hipóxia 2-alfa (HIF-2 α).

Mecanismo de Ação

O belzutifano é um fator indutor de hipóxia 2-alfa (HIF-2 α). A HIF-2 α é um fator de transcrição que exerce papel na detecção do oxigênio pela regulação de genes que promovem a adaptação à hipóxia. Em níveis normais de oxigênio, a HIF-2 α é alvo de degradação proteasomal-ubiquitina pela proteína VHL. A ausência de proteínas VHL funcionais resulta em estabilização e acumulação de HIF-2 α . Após a estabilização, a HIF-2 α transloca-se ao núcleo e interage com o fator indutor de hipóxia 1 beta (HIF-1 β) para formar um complexo transcricional que regula a expressão de genes downstream, incluindo genes associados à proliferação celular, angiogênese e crescimento tumoral. (incluindo CCND1, VEGFA, SLC2A1 (GLUT1), IGFBP3, TGF α , AXL, CXCR4, IL6). Belzutifano

liga-se ao HIF-2 α , e em condições de hipóxia ou comprometimento da função da proteína VHL, belzutifano bloqueia a interação com HIF-2 α - HIF-1 β , levando a redução da transcrição e expressão do gene-alvo de HIF-2 α . *In vivo*, belzutifano demonstrou atividade antitumoral em modelos de xenoinxerto de carcinoma de células renais.

Farmacodinâmica

Os efeitos farmacodinâmicos de belzutifano foram avaliados em participantes com CCR associado à doença VHL (Estudo-004) e em participantes com tumores sólidos avançados não associados à doença VHL (Estudo-001). Os níveis plasmáticos circulantes de eritropoietina (EPO) foram monitorados em pacientes como um marcador da farmacodinâmica da inibição de HIF-2 α . O tratamento com WELIREG[®] em pacientes resultou em reduções de EPO em todas doses. Foram observadas reduções em EPO como sendo dependentes da dose/exposição e apresentaram um efeito de platô na redução em exposições atingidas com doses acima de 120 mg uma vez ao dia. Em pacientes com CCR associado à doença VHL que recebem 120 mg de WELIREG[®] uma vez ao dia, a supressão máxima de EPO ocorreu em 2 semanas de tratamento (redução percentual média desde o valor basal de aproximadamente 60%). Os níveis médios de EPO retornaram gradualmente aos valores basais após 12 semanas de tratamento.

A incidência de anemia grau 3 aumentou com exposições maiores ao belzutifano em pacientes com níveis de hemoglobina basal < 12 g/dL (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Eletrofisiologia Cardíaca

Na dose recomendada (120 mg uma vez ao dia) para WELIREG[®], não houve efeitos clinicamente relevantes no intervalo QTc.

Farmacogenômica

Belzutifano é metabolizado primariamente pela UGT2B17 e CYP2C19. As atividades dessas enzimas variam entre indivíduos que possuem diferentes variantes genéticas, o que pode afetar as concentrações de belzutifano. Metabolizadores lentos são indivíduos considerados sem atividade enzimática. Aproximadamente 15% dos caucasianos, 11% dos latinos, 6% dos afrodescendentes, 38% dos sul-asiáticos e 70% dos asiáticos do leste são metabolizadores lentos de UGT2B17. Aproximadamente 2% dos caucasianos, 1% dos latinos, 5% dos afrodescendentes, 8% dos sul asiáticos e 13% dos asiáticos do leste são metabolizadores lentos de CYP2C19. Aproximadamente 0,3% dos caucasianos, 0,1% dos latinos, 0,3% dos afrodescendentes, 3% dos sul asiáticos e 9% dos asiáticos do leste são metabolizadores lentos de UGT2B17 e CYP2C19 duplamente. As frequências esperadas na população japonesa para metabolizadores lentos de UGT2B17, CYP2C19 e UGT2B17 e CYP2C19 duplos são de aproximadamente 77%, 19% e 15%, respectivamente. As frequências esperadas na população dos Estados Unidos para metabolizadores lentos de UGT2B17, CYP2C19, e duplamente de UGT2B17 e CYP2C19 são aproximadamente 16%, 3% e 0,5%, respectivamente, com base na proporção relatada da população dos EUA representada pelos principais grupos raciais/étnicos.

O impacto de metabolizadores lentos de CYP2C19 e UGT2B17 na exposição a belzutifano foi avaliado em uma análise de farmacocinética populacional. Com base na análise, os pacientes com CCR associado à doença VHL que são metabolizadores lentos de UGT2B17, CYP2C19, ou duplos de UGT2B17 e CYP2C19 deverão apresentar 1,5-, 1,6- ou 2,3- vezes as exposições (AUC₀₋₂₄ em estado de equilíbrio), respectivamente, em comparação a um paciente de referência típico (metabolizador intermediário de UGT2B17, metabolizador não lento de CYP2C19) para a dose recomendada. Não se recomenda ajuste de dose com base nas análises resposta-exposição para a eficácia e segurança e perfil de risco-benefício.

Farmacocinética

As farmacocinéticas de belzutifano são semelhantes em participantes de pesquisa sadios e pacientes com tumores sólidos, incluindo CCR avançado. Com base em uma análise do modelo de farmacocinético populacional, a média geométrica em estado de equilíbrio para C_{max} e AUC_{0-24h} para 120 mg uma vez ao dia em pacientes com CCR associado à doença VHL é prevista como sendo de 1,3 μ g/mL (42,2%) e 16,7 μ g•hr/mL (52,3%), respectivamente. O estado de equilíbrio é atingido após aproximadamente 3 dias de administração uma vez ao dia, com WELIREG[®]. A C_{max} e AUC plasmáticas de belzutifano aumentaram de modo proporcional à dose após as doses até a dose recomendada.

Absorção

Após a administração oral de 120 mg de WELIREG[®], as concentrações plasmáticas máximas (T_{max} mediano) de belzutifano ocorreram em 1 a 2 horas após a dose.

Efeito da Alimentação

Uma refeição hiperlipídica e hipercalórica postergou a concentração máxima de belzutifano em aproximadamente 2 horas, porém não causou efeito na exposição (AUC). Houve uma redução modesta da C_{max} em 35% após o consumo de uma refeição hiperlipídica e hipercalórica, porém não foi clinicamente significativa. Portanto, WELIREG[®] pode ser administrado independentemente da alimentação.

Distribuição

O volume de distribuição médio aparente em estado de equilíbrio de belzutifano após uma dose oral é de 130 L. A ligação de WELIREG[®] à proteínas plasmáticas é de 45%. A proporção da concentração sangue-plasma de WELIREG[®] é de 0,88.

Metabolismo

Belzutifano é primeiramente metabolizado pela UGT2B17 e CYP2C19 e em menor grau pela CYP3A4. Ambas UGT2B17 e CYP2C19 apresentam polimorfismos genéticos (veja no item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Eliminação

O clearance aparente médio de belzutifano é de 7,3 L/hr e a meia-vida de eliminação média é de 14 h.

Populações especiais

Insuficiência Renal

Não foi observado aumentos relevantes na exposição (AUC) em pacientes com comprometimento renal leve e moderado. A insuficiência renal (conforme avaliado por eGFR) não foi identificada como uma covariante na análise de farmacocinética da população. A farmacocinética de belzutifano não foi estudada em pacientes com insuficiência renal grave (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, insuficiência renal**).

Comprometimento Hepático

Não foi observado aumentos relevantes na exposição (AUC) em pacientes com comprometimento hepático leve (utilizando o índice NDI) baseado na análise de farmacocinética da população. A farmacocinética de belzutifano não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, comprometimento hepáticos**).

Metabolizadores lentos duplos de UGT2B17 e CYP2C19

Pacientes que são metabolizadores lentos de UGT2B17 e CYP2C19 tiveram maior exposição (AUC) ao belzutifano.

Pacientes pediátricos

Não foram realizados estudos com belzutifano em pacientes pediátricos.

Efeitos da idade, sexo, etnia, raça e peso corporal

Baseado na análise farmacocinética populacional, idade, sexo, etnia, raça e peso corporal não têm um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de belzutifano. Possíveis diferenças na exposição entre as raças são possíveis devido a diferentes frequências das enzimas metabolizadoras (veja no item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, farmacodinâmica – farmacogenômica**).

Toxicologia animal

Toxicidade aguda

Não foram conduzidos estudos formais de toxicidade aguda. Contudo, a toxicidade após uma dose única foi avaliada a partir dos estudos de toxicidade dose oral-repetida em ratos (de 2 a 200 mg/kg/dia) e cães (de 1 a 30 mg/kg/dia). Não foram observadas toxicidades agudas nestes estudos.

Toxicidade crônica

Estudos de toxicidade de dose-repetida oral foram conduzidos em ratos e cães por até 3 meses de duração. Foram observadas reduções reversíveis nos parâmetros da célula sanguínea vermelhas em ratos e cães em exposições menores que a exposição humana na dose recomendada de 120 mg ao dia. Belzutifano causou atrofia/degeneração testicular irreversível e oligospermia em ratos em exposições menores que a exposição humana na dose recomendada de 120 mg ao dia. Não foi observada toxicidade testicular em cães até uma exposição semelhante à exposição humana na dose recomendada de 120 mg ao dia.

Carcinogênese

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com belzutifano.

Mutagênese

Belzutifano não foi genotóxico em ensaios de mutagênese bacteriana *in vitro* e ensaio micronúcleo, e em um ensaio *in vivo* de micronúcleo de ratos.

Reprodução

Não foram conduzidos estudos de fertilidade com belzutifano. No estudo de 3 meses de toxicidade dose repetida em ratos, foi observada atrofia/degeneração testicular irreversível em exposições menores que a exposição humana na dose recomendada de 120 mg ao dia (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, toxicologia animal, toxicidade crônica**). Não houve achados em órgãos reprodutores femininos nos estudos de toxicidade de 3 meses em ratos ou cães.

Desenvolvimento

Em um estudo de desenvolvimento embrionário em ratos, a administração de belzutifano durante a organogênese causou letalidade embrionária até 100%, redução do peso corporal fetal e anormalidades esqueléticas fetais em exposições semelhantes ou abaixo da exposição humana na dose recomendada de 120 mg ao dia. Com base na letalidade embrionária observada em ratos tratados com belzutifano, não foi conduzido um estudo de toxicidade do desenvolvimento pré e pós-natal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

WELIREG® é contraindicado em pacientes hipersensíveis a belzutifano ou a qualquer um de seus ingredientes inativos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Anemia devido à eritropoietina diminuída

Em um estudo clínico (Estudo-004) com WELIREG® para o tratamento de participantes com CCR associada à doença VHL, foi relatada anemia em 55 pacientes (90,2%). Houve anemia Grau 3 em 4 pacientes (6,6%) (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). O tempo mediano até o início de todos os eventos de anemia foi de 31 dias (faixa: 1 dia a 8,38 meses). Dos 9 pacientes tratados com um agente estimulante de eritropoiese (AEE), 3 receberam tratamento com um AEE e transfusões de sangue, enquanto 6 receberam tratamento com somente um AEE. O número mediano de doses de AEE administrados aos pacientes foram duas (faixa 1-13). Os pacientes receberam um AEE baseados nos níveis de hemoglobina e a critério do médico (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, farmacodinâmica**). Em outro estudo clínico (Estudo-001) para o tratamento de tumores sólidos avançados não associados à doença VHL usando a mesma dose de WELIREG®, anemia foi relatada em 44 pacientes (75,9%). Houve anemia Grau 3 em 16 pacientes (27,6%).

Monitore a anemia antes do início e periodicamente durante o tratamento com WELIREG®. Para pacientes que desenvolvam anemia Grau 3, suspenda WELIREG® e trate de acordo com a prática médica padrão, incluindo administração de agente estimulante de eritropoiese (AEE) até resolução para Grau ≤ 2. Para anemia Grau 3 recorrente, descontinue WELIREG®. Para pacientes que desenvolvam anemia Grau 4, suspenda WELIREG® e descontinue permanentemente para anemia Grau 4 recorrente (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Alterações da dose**).

Hipóxia

Em um estudo clínico (Estudo-004) com WELIREG® para o tratamento de pacientes com CCR associada à doença VHL, houve hipóxia Grau 3 em 1 paciente (1,6%) (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Em outro estudo clínico (Estudo-001) para o tratamento de tumores sólidos avançados não associados à doença VHL usando a mesma dose de WELIREG®, houve hipóxia em 17 pacientes (29,3%), hipóxia Grau 3 ocorreu em 9 pacientes (15,5%).

Monitore a saturação de oxigênio com oximetria de pulso antes do início e periodicamente durante o tratamento com WELIREG®. Para hipóxia Grau 3 assintomática, considere fornecimento de oxigênio suplementar e considere a continuação ou suspensão do tratamento. Em caso de suspensão, reinicie com uma dose reduzida. Para pacientes que apresentem hipóxia Grau 3 sintomática, suspenda WELIREG®, trate a hipóxia e considere redução de dose. Caso a hipóxia sintomática continue ocorrendo, descontinue o tratamento. Para hipóxia Grau 4, descontinue permanentemente o tratamento (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Alterações da dose**).

Toxicidade embriofetal

Com base em achados em animais, WELIREG® pode ser prejudicial ao feto, incluindo perda fetal, em humanos. Em um estudo em ratos, WELIREG® causou toxicidade embriofetal quando administrado durante o período de organogênese em exposições maternas menores que as exposições humanas na dose recomendada de 120 mg ao dia. Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo a utilizarem métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com WELIREG® e por 1 semana após a última dose devido ao possível risco ao feto. Aconselhe os homens com parceiras com potencial reprodutivo a utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento com WELIREG® e por 1 semana após a última dose (veja o item 5).

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gestação; Mulheres e homens com potencial reprodutivo e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, toxicologia animal – Desenvolvimento).

Uso em populações específicas

Gravidez

Com base nos achados em estudos em animais, WELIREG® pode ser prejudicial ao feto, incluindo perda fetal, quando administrado a uma gestante. Não há dados disponíveis sobre o uso de WELIREG® em gestantes para avaliar o risco associado à droga. Em um estudo de desenvolvimento embriofetal em ratos, a administração de WELIREG® durante a organogênese causou letalidade embriofetal, redução do peso corporal fetal e anormalidades esqueléticas fetais em exposições semelhantes ou abaixo da exposição humana na dose recomendada de 120 mg ao dia. Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo sobre o risco potencial para o feto.

Categoria X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Lactantes

Não há dados sobre a presença de WELIREG® ou dos seus metabólitos no leite humano, os efeitos no lactente ou na produção de leite. Devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes, aconselhe as mulheres a não amamentar durante o tratamento com WELIREG® e por 1 semana após a última dose.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Testes de Gravidez

Verifique o estado de gravidez de mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar o tratamento com WELIREG®.

Contracepção

WELIREG® poderá causar lesão embriofetal, incluindo perda fetal, quando administrado a uma gestante (veja o item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gestação**).

Mulheres

Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo a utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento com WELIREG® e por pelo menos 1 semana após a última dose. O uso de WELIREG® poderá reduzir a eficácia de contraceptivos hormonais. Aconselhe os pacientes que utilizam contraceptivos hormonais a utilizar um método contraceptivo alternativo não hormonal ou seus parceiros utilizarem preservativo durante o tratamento com WELIREG® (veja o item 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, efeitos de WELIREG® em outras drogas**).

Homens

Aconselhe os pacientes do sexo masculino com parceiras com potencial reprodutivo a utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento com WELIREG® e por pelo menos 1 semana após a última dose.

Infertilidade

Com base nos achados em animais, WELIREG® pode comprometer a fertilidade em homens e mulheres com potencial reprodutivo (veja o item 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, toxicologia animal - Reprodução**). Aconselhe os pacientes sobre este potencial risco. A reversibilidade do efeito na fertilidade é desconhecida.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos *in vitro* e farmacogenômicos indicam que WELIREG® é metabolizado por UGT2B17 e por CYP2C19.

Efeitos de WELIREG® em outras drogas

A coadministração de WELIREG® com substratos da CYP3A4, incluindo contraceptivos hormonais, diminui a concentração dos substratos da CYP3A4, o que pode reduzir a eficácia destes substratos. A magnitude deste decréscimo pode ser mais pronunciado em pacientes que são metabolizadores lentos para UGT2B17 e CYP2C19.

A coadministração de WELIREG® com contraceptivo hormonal pode levar a falha na contracepção ou a um aumento de sangramento.

Efeitos de outras drogas em WELIREG®

Espera-se que a administração concomitante com inibidores de UGT2B17 ou CYP2C19 aumente as exposições plasmáticas de belzutifano. O ajuste de dose não é exigido na administração concomitante com inibidores de UGT2B17 ou CYP2C19. Espera-se que drogas que induzem CYP2C19 reduzam as exposições plasmáticas de WELIREG®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade de WELIREG® é de 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

WELIREG® 40 mg é um comprimido revestido, oval, azul. Cada comprimido é gravado com “177” de um lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Geral

A dose recomendada de WELIREG® é 120 mg (três comprimidos de 40 mg) administrada via oral uma vez ao dia, com ou sem alimento. Deglutar os comprimidos inteiros.

Caso uma dose de WELIREG® seja esquecida, poderá ser administrada, assim que possível, no mesmo dia. Retomar o esquema de administração diária regular para WELIREG® no dia seguinte. Comprimidos adicionais não deverão ser administrados para compensar a dose esquecida. Caso haja vômitos a qualquer momento após a administração de WELIREG®, não administrar novamente a dose. A próxima dose deverá ser administrada no dia seguinte. O tratamento deverá continuar até a ocorrência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Alterações da Dose

As alterações de dose para WELIREG® por reações adversas são resumidas na Tabela 3.

Tabela 3: Alteração recomendada da dose

| Reações adversas | Severidade* | Alteração da Dose |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anemia devido à diminuição de eritropoietina (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES) | Grau 3 | <ul style="list-style-type: none">Suspender até resolução para Grau ≤ 2.Retorne em uma dose reduzida (reduzir em 40 mg) ou descontinue dependendo da severidade e persistência da anemia. |
| | Grau 4 | <ul style="list-style-type: none">Suspender até resolução para Grau ≤ 2.Retorne em uma dose reduzida (reduzir em 40 mg) ou descontinue permanentemente após a recorrência de Grau 4. |
| Hipóxia (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES) | Grau 3 (assintomático) | <ul style="list-style-type: none">Decida entre continuar ou suspender até resolução para Grau ≤ 2.Retorne em dose reduzida (reduzir em 40 mg) ou descontinue dependendo da severidade e persistência da hipóxia. |
| | Grau 3 (sintomático) | <ul style="list-style-type: none">Suspender até resolução para Grau ≤ 2.Retorne em dose reduzida (reduzir em 40 mg) ou descontinue dependendo da severidade e persistência da hipóxia. |
| | Grau 4 | <ul style="list-style-type: none">Descontinue permanentemente. |

*Com base nos Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos do *National Cancer Institute* (NCI CTCAE), versão 4.0

Caso um paciente apresente uma reação adversa Grau 3 não abordada na Tabela 3, suspenda a administração até melhora dos sintomas para Grau ≤ 2 , então considere o reinício em uma dose reduzida (reduzir em 40 mg). Descontinue permanentemente WELIREG® se a reação adversa Grau 3 ocorrer (veja o item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Caso um paciente apresente uma reação adversa Grau 4, descontinue permanentemente WELIREG® (veja o item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de WELIREG® não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com idade inferior a 18 anos (veja o item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, farmacocinética).

Pacientes geriátricos

Há dados limitados disponíveis sobre o uso de WELIREG® em pacientes com 65 anos ou mais. Não há evidências de que pacientes idosos necessitem de uma dose diferente da administrada em pacientes jovens. Não é recomendado ajuste da dose de WELIREG® em pacientes idosos.

Insuficiência Renal

Não é recomendado ajuste de dose de WELIREG® em pacientes com insuficiência renal leve e moderada. WELIREG® não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave (veja o item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, farmacocinética).

Comprometimento Hepático

Nenhum ajuste de dose de WELIREG® é recomendado em pacientes com comprometimento hepático leve. WELIREG® não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (veja o item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, farmacocinética).

Metabolizadores lentos duplos da UGT2B17 e CYP2C19

Pacientes que são duplamente metabolizadores lentos para UGT2B17 e CYP2C19 tem exposições maiores ao belzutifano, o que pode aumentar a incidência e gravidade de reações adversas de belzutifano e devem ser monitorados de perto (veja 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de belzutifano foi avaliada em um estudo clínico Fase II aberto (Estudo-004), em 61 pacientes com CCR associado à doença VHL e que não requeriam cirurgia imediata. Os pacientes foram tratados com belzutifano 120 mg uma vez ao dia. A duração mediana da exposição a belzutifano foi 68 semanas (intervalo de 8,4 a 104,7 semanas).

As reações adversas mais frequentes durante o tratamento com belzutifano foram anemia (90%), fadiga (61%), tontura (36%) e náuseas (31%).

As reações adversas mais comuns que resultaram na interrupção da dose de belzutifano foram fadiga (11,5%), anemia (4,9%) e náuseas (4,9%). As reações adversas mais comuns que resultaram na redução da dose de belzutifano foram fadiga (6,6%), anemia (1,6%) e hipóxia (1,6%). Belzutifano foi descontinuado devido à reação adversa em 1 paciente (1,6%) (tontura Grau 1).

Lista tabulada de reações adversas.

As reações adversas reportadas em estudos clínicos com belzutifano estão listadas na tabela abaixo por grupo sistêmico do MedDRA e por frequência. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 4: Reações adversas para WELIREG® 120 mg uma vez ao dia*

| Grupo sistêmico | Reação adversa à medicamento |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Distúrbios do sangue e do sistema linfático | |
| Muito comum | anemia |
| Distúrbios do sistema nervoso central | |
| Muito comum | tontura |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais | |
| Muito comum | dispneia |
| Comum | hipóxia |
| Distúrbios gastrointestinais | |
| Muito comum | náuseas |
| Distúrbios gerais e distúrbios no sítio de administração | |
| Muito comum | fadiga |
| Investigações | |
| Muito comum | aumento de peso |

*As frequências das reações adversas apresentadas na Tabela 4 podem conter contribuições da doença subjacente.

A segurança de belzutifano também foi avaliada em um estudo clínico Fase I (Estudo-001) em 58 pacientes com tumores sólidos avançados não associados à doença VHL, tratados com belzutifano 120 mg uma vez ao dia. Os pacientes do Estudo-001 diferiram de pacientes com CCR associado a VHL (Estudo-004). Os pacientes do Estudo-001 eram mais velhos, apresentavam pior ECOG PS, tinham doença metastática, receberam terapias anteriores, apresentavam mais comorbidades e apresentavam níveis basais de hemoglobina menores no início do tratamento. O Estudo-001 teve uma duração mediana da exposição a belzutifano de 25,4 semanas (intervalo: 1,1 a 145,9 semanas). As reações adversas durante o tratamento com belzutifano no Estudo-001 foram anemia (76%), fadiga (71%), dispneia (47%), náuseas (35%), hipóxia (29%), tontura (22%) e aumento de peso (10%). As reações adversas que resultaram na interrupção da dose de belzutifano foram hipóxia (10,3%), anemia (8,6%), dispneia (5,2%), fadiga (1,7%) e náuseas (1,7%). As reações adversas que resultaram na redução da dose de belzutifano foram hipóxia (3,4%), náuseas (1,7%) e fadiga (1,7%). As reações adversas que resultaram na descontinuação foram hipóxia (3,4%) e fadiga (1,7%).

Descrição das reações adversas selecionadas

Anemia devido à diminuição de eritropoietina (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Em um estudo clínico (Estudo-004) com belzutifano para o tratamento de pacientes com CCR associado à doença VHL, a anemia foi reportada em 90,2% de todos os pacientes, com anemia Grau 3 ocorrendo em 6,6%. O tempo mediano até o aparecimento de eventos de anemia de todos os graus foi de 31 dias (intervalo: 1 dia a 8,38 meses). A maioria dos casos de anemia ocorreu nos primeiros 3 meses do início do tratamento e não foi progressiva. Três (4,9%) participantes apresentaram eventos de anemia que levaram à descontinuação do medicamento em estudo e 1 participante (1,6%) teve uma redução da dose devido à anemia. Nenhum participante descontinuou o tratamento devido à anemia. Dos 9 pacientes tratados com um AEE, 3 receberam tratamento com um AEE e transfusões de sangue, enquanto 6 receberam tratamento somente com um AEE. Os pacientes receberam um AEE com base nos níveis de hemoglobina e o critério do médico (veja o item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). A anemia foi reportada como resolvida em 10 (16,4%) dos participantes e em resolução ou ainda não resolvida em 44 (72,1%) participantes.

Em outro estudo clínico (Estudo-001) para o tratamento de tumores sólidos avançados não associados à doença VHL usando a mesma dose de belzutifano, a anemia foi reportada em 44 pacientes (75,9%), com anemia Grau 3 ocorrendo em 16 pacientes (27,6%).

Hipóxia (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Em um estudo clínico (Estudo-004) com belzutifano para o tratamento de pacientes com CCR associado à doença VHL, a hipóxia Grau 3 ocorreu em 1 paciente (1,6%). Esse caso de hipóxia ocorreu no período de 2 meses do início do tratamento em um paciente com doença pulmonar restritiva não diagnosticada previamente e era assintomático. Esse paciente não recebeu oxigênio suplementar e foi administrado uma redução da dose para 80 mg uma vez ao dia sem recorrência de hipóxia. Em outro estudo clínico (Estudo-001) para o tratamento de tumores sólidos avançados não associados à doença VHL usando a mesma dose de belzutifano, a hipóxia ocorreu em 17 pacientes (29,3%), com hipóxia Grau 3 ocorrendo em 9 pacientes (15,5%).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há tratamento específico para superdosagem de WELIREG®. Nos casos de suspeita de superdosagem, se necessário, considere a suspensão de WELIREG® e instituição de cuidados de suporte. A dose mais elevada de WELIREG® estudada clinicamente foi de 240 mg da dose diária total (120 mg duas vezes ao dia ou 240 mg uma vez ao dia). Hipóxia Grau 3 ocorreu com 120 mg duas vezes ao dia e trombocitopenia Grau 4 ocorreu com 240 mg uma vez ao dia.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0234

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 - São Paulo/SP
CNPJ: 03.560.974/0001-18 – Brazil

CONECTA MSD 0800-0122232

e-mail: online@merck.com

Site: msd.com.br

Fabricado por:

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Ballydine)
Clonmel, Irlanda

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Haarlem, Holanda

Venda sob prescrição médica

WELIREG_BU 04_092023_VPS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/OUT/2023



Copyright © 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA, e suas afiliadas.
Todos os direitos reservados.