



WELIREG[®]

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido

40 MG



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

WELIREG®
belzutifano

APRESENTAÇÕES

WELIREG®
Comprimido revestido de
- 40 mg de belzutifano em embalagem com 90 comprimidos revestidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE (veja 1. INDICAÇÕES)

COMPOSIÇÃO

WELIREG®
Cada comprimido revestido contém 40 mg de belzutifano.
Excipientes: croscarmelose 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

1.1 Tumores associados à síndrome de von Hippel-Lindau (VHL)

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.

1.2 Feocromocitoma ou Paraganglioma (PPGL)

WELIREG® é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos (12 anos ou mais) com feocromocitoma ou paraganglioma (PPGL) localmente avançado, irressecável ou metastático.

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 (TCD), duração da resposta, sobrevida livre de progressão (SLP), tempo para resposta (TR) 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 (IC de 95%)	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 (IC de 95%)	Não atingida (NE, NE)
SLP[‡]	
Mediana em semanas (IC de 95%)	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 (IC de 95%)	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).

Estudos clínicos em pacientes com feocromocitoma ou paraganglioma (PPGL)

A eficácia do belzutifano foi avaliada no LITESPARK-015, um ensaio clínico aberto e multicóorte em 72 pacientes em uma única coorte (Coorte A1) que tiveram doença mensurável verificada por BICR de acordo com RECIST v1.1, diagnóstico histopatológico documentado de PPGL, doença localmente avançada ou metastática que não é passível de cirurgia ou tratamento curativo e pressão arterial adequadamente controlada (definida como PA ≤ 150/90 mm Hg, ≤ 135/85 mm Hg para adolescentes) sem alteração nos medicamentos anti-hipertensivos para pacientes com hipertensão concomitante por pelo menos 2 semanas antes do início do tratamento do estudo. Os pacientes receberam 120 mg de belzutifano por administração oral uma vez ao dia. Os pacientes foram avaliados radiologicamente a cada 8 semanas desde o início do tratamento até a semana 49 e, posteriormente, a cada 12 semanas. O estudo excluiu pacientes que apresentavam qualquer evidência de meningite carcinomatosa, doença cardíaca clinicamente significativa ou hipertensão concomitante não controlada.

As características da população do estudo foram: mediana de idade de 52 anos (variação: 22-77 anos), 13% com 65 anos ou mais; 58% do sexo masculino; 93% brancos, 4,2% negros ou afro-americanos, 1,4% asiáticos; e 54% tinham um ECOG PS de 0 e 46% tinham um ECOG PS de 1. Terapias anteriores: 25% dos pacientes tinham 0 linhas anteriores de terapia, 28% tinham 1 linha anterior de terapia, 15% tinham 2 linhas anteriores de terapia e 32% tinham 3 ou mais linhas anteriores de terapia. As terapias prévias mais comuns foram quimioterapia (50%), radiofármacos (44%) e terapias direcionadas ao receptor VEGF (25%). Nenhum paciente tinha histórico de síndrome de VHL.

O desfecho primário de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (TRO) medida pelo BICR usando RECIST v1.1. Os desfechos secundários de eficácia incluíram duração da resposta (DR), tempo para resposta (TR) e sobrevida livre de progressão (SLP). Os desfechos radiográficos foram avaliados pelo BICR usando o RECIST v1.1. O tempo mediano de acompanhamento foi de 27,7 meses (variação: 2,1 a 37,6 meses).

Os resultados de eficácia do LITESPARK-015 estão resumidos na Figura 1 e na Tabela 3.

Figura 1: Alteração Percentual do Gráfico em Cascata na Soma Total dos Diâmetros das Lesões-alvo de PPGL da redução % máxima da linha de base até Pós-Linha de Base (RECIST 1.1) por BICR

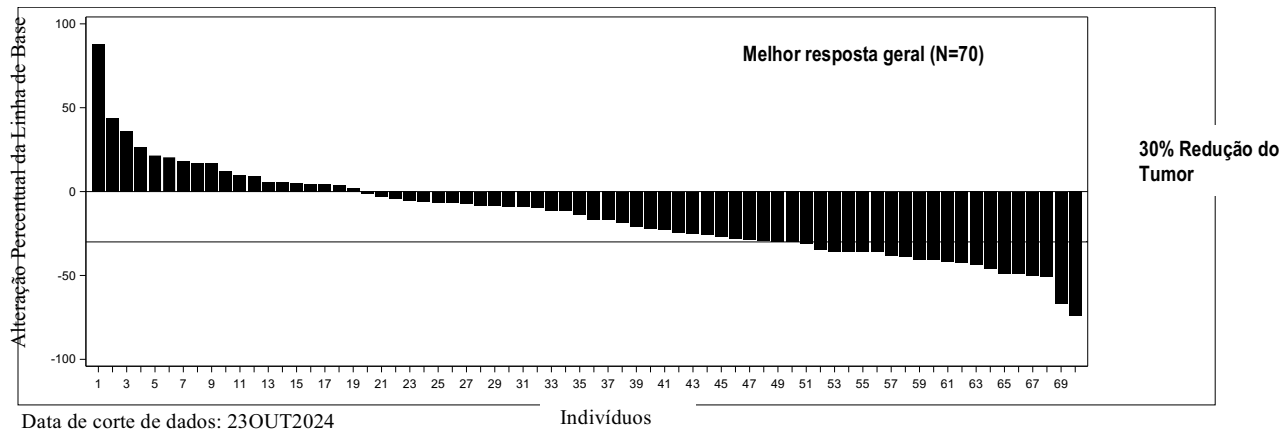


Tabela 3: Resultados de eficácia para WELIREG® em LITESPARK-015

Desfecho	WELIREG® 120 mg por dia n=72
Taxa de resposta objetiva	
TRO, % (n) (IC de 95%)	26% (19) (16,7, 38,1)
Resposta completa	0% (0)
Resposta parcial	26% (19)
Duração da resposta*	
Mediana em meses (intervalo)	20,4 (5,6+, 29,6+)
% com duração ≥ 12 meses	64,2%
Tempo de resposta	
Mediana em meses (intervalo)	11,0 (1,7 a 24,8)
SLP*	
Mediana em meses (IC de 95%)	22,3 (13,8, NA)
Taxa de SLP em 12 meses	66,2%
Redução de pelo menos um medicamento anti-hipertensivo em pelo menos 50% mantido por pelo menos 6 meses, n (%)	
Número de pacientes	19‡
Proporção de pacientes (IC de 95%)§	32% (20, 45)

* Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.

‡ Com base no número de pacientes que estavam tomando medicamentos anti-hipertensivos na linha de base (N = 60).

§ Calculado usando o método de Clopper-Pearson.

NA Não alcançado.

+ Denota resposta contínua.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Classe Terapêutica

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

Mecanismo de Ação

O belzutifano é um fator indutor de hipóxia 2-alfa (HIF-2α). A HIF-2α 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-2α é alvo de degradação proteasomal-ubiquitina pela proteína VHL. Hipóxia ou alterações genéticas em VHL, FH, SDH ou EPAS1 podem resultar em estabilização e acumulação de HIF-2α. Após a estabilização, a HIF-2α

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 níveis plasmáticos circulantes de eritropoietina (EPO) foram monitorados em pacientes como um marcador da farmacodinâmica da inibição de HIF-2 α . 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. A supressão máxima de EPO ocorreu após 2 semanas de administração consecutiva de WELIREG[®] (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 por ter pouco a nenhuma atividade enzimática. Aproximadamente 15% dos caucasianos, 11% dos latinos, 6% dos afrodescendentes, 38% dos sul-asiáticos e 69% 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 0,4% 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 no modelo de farmacocinética populacional, os pacientes que são metabolizadores lentos de CYP2C19, UGT2B17, ou duplos de UGT2B17 e CYP2C19 deverão apresentar 1,3-, 2,7- ou 3,3- vezes as exposições (AUC₀₋₂₄ em estado de equilíbrio), respectivamente, em comparação a um paciente de referência típico (metabolizador extensivode UGT2B17, metabolizador extensivo/intermediário 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 saudáveis e pacientes com tumores sólidos, incluindo CCR avançado. C_{max} e AUC aumentam proporcionalmente em uma faixa de dose de 20 mg a 120 mg. Com base na análise de farmacocinética populacional, a média geométrica simulada no estado de equilíbrio (CV%) do C_{max} é de 1,5 μ g/mL (46%) e a AUC_{0-24h} é de 20,8 μ g•hr/mL (64%) em pacientes tratados com 120 mg de belzutifano. O estado de equilíbrio é atingido após aproximadamente 3 dias.

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

Baseado na análise de farmacocinética populacional, a média (CV%) do volume de distribuição é de 120 L (28,2%). A ligação de belzutifano à proteínas plasmáticas é de 45%. A proporção da concentração sangue-plasma de belzutifano 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

Baseado na análise de farmacocinética populacional, a média (CV%) da depuração é de 5,89 L/h (60,6%) e a meia-vida de eliminação média é de aproximadamente 14 h.

Excreção

Após administração oral de belzutifano radiomarcado em pacientes saudáveis, aproximadamente 49,6% da dose foi excretada na urina e 51,7% nas fezes (primariamente como metabólitos inativos). Aproximadamente 6% da dose foi recuperada como fármaco original na urina.

Populações especiais

Insuficiência Renal

Com base em uma análise farmacocinética populacional de belzutifano em indivíduos saudáveis e pacientes com câncer, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na exposição média ao belzutifano entre indivíduos com função renal normal e aqueles com comprometimento renal leve e

moderado (avaliado pelo eTFG). Em um estudo farmacocinético dedicado, a exposição ao belzutifano (AUC_{0-1NF}) diminuiu 6% e aumentou 14% em pacientes com doença renal terminal antes e depois da hemodiálise, respectivamente (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, insuficiência renal**).

Comprometimento Hepático

Com base em uma análise farmacocinética populacional de belzutifano em indivíduos saudáveis e pacientes com câncer, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na exposição média ao belzutifano entre indivíduos com função hepática normal (bilirrubina total e $AST \leq LSN$) e aqueles com comprometimento hepático leve (bilirrubina total $\leq LSN$ e $AST > LSN$ ou bilirrubina total >1 a $1,5 \times LSN$ e qualquer valor de AST). Em um estudo farmacocinético dedicado, a exposição ao belzutifano (AUC_{0-1NF}) aumentou 52% em pacientes com comprometimento hepático moderado (Child-Pugh B). Pacientes com comprometimento hepático grave não foram estudados (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

Os dados pediátricos estavam disponíveis para 3 pacientes pediátricos com idades entre 15 e 16 anos. As concentrações observadas em pacientes pediátricos estavam dentro da faixa observada para pacientes adultos com o mesmo regime de dose de belzutifano 120 mg uma vez ao dia.

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 embriofetal em ratos, a administração de belzutifano durante a organogênese causou letalidade embriofetal 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 embriofetal 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**).

No LITESPARK-015, um ensaio clínico com WELIREG® para o tratamento de pacientes com PPGL, a anemia foi relatada em 69 pacientes (96%). A anemia grau 3 ocorreu em 16 pacientes (22%). O tempo médio para o início da anemia foi de 29 dias (variação: 1 dia a 22 meses). Dos 69 pacientes com anemia, 14 pacientes (20%) receberam apenas transfusões, 18 pacientes (26%) receberam apenas AEEs e 4 pacientes (6%) receberam transfusão e AEEs. O número médio de doses de AEE administradas aos pacientes foi de 11 (intervalo: 1-110). Os pacientes receberam um AEE com base nos níveis de hemoglobina e no critério do médico. 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 \leq

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**).

No LITESPARK-015, um ensaio clínico para o tratamento de pacientes com PPGL, a hipóxia ocorreu em 9 pacientes (13%) e 7 pacientes (10%) apresentaram hipóxia de Grau 3. Dos pacientes com hipóxia, 67% foram tratados com oxigenoterapia. O tempo médio para o início da hipóxia foi de 35 dias (intervalo: 6 dias a 24 meses) (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Em outro estudo clínico (Estudo-001) para o tratamento de tumores sólidos avançados não associadas 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, belzutifano 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 pelo menos 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 pelo menos 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 belzutifano 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 pelo menos 1 semana após a última dose.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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.

Uso pediátrico

A experiência com o WELIREG® em pacientes pediátricos é limitada. No LITESPARK-015, 3 pacientes pediátricos (3 adolescentes de 15 a 16 anos), 1 com paraganglioma e 2 com tumor estromal gastrointestinal avançado (GIST avançado), receberam WELIREG® 120 mg uma vez ao dia. As concentrações de belzutifano em pacientes pediátricos foram comparáveis às observadas em pacientes adultos com o mesmo regime de dose de 120 mg uma vez ao dia. Dois

dos 3 pacientes apresentaram anemia de grau 2. Todos os eventos foram de Grau 1 ou 2 e não houve eventos adversos graves ou modificações de dose devido a eventos adversos relatados. A eficácia para pacientes pediátricos com PPGL é extrapolada a partir dos resultados na respectiva população adulta (veja o item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética**).

Uso geriátrico

Nenhum ajuste posológico de WELIREG® é recomendado em pacientes geriátricos. Dos 61 pacientes com CCR associado à síndrome de VHL (LITESPARK-004) tratados com WELIREG®, apenas 2 pacientes tinham 65 anos ou mais. Dos 72 pacientes com PPGL que receberam WELIREG® no LITESPAK-015, 13% (9 pacientes) tinham ≥ de 65 anos (veja o item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Outro estudo clínico (Estudo-001) para o tratamento de tumores sólidos avançados não associados à síndrome de VHL incluiu 24 pacientes com 65 anos ou mais. Não foi relatada diferença geral na segurança ou eficácia entre pacientes com 65 anos ou mais e pacientes mais jovens (veja os itens **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, farmacocinética**).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Podem ocorrer tonturas e fadiga após a administração de belzutifano (veja o item **9. REAÇÃO ADVERSA**).

Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir e operar máquinas, até que estejam razoavelmente certos de que a terapia com belzutifano não os afeta adversamente.

Atenção: Contém os corantes azul de indigotina 132 laca de alumínio e dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos de Interação Medicamentosa

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 pronunciada 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 belzutifano.

Em pacientes com atividade reduzida de UGT2B17 e CYP2C19, espera-se que a coadministração de WELIREG® com inibidores de CYP3A4 aumente a exposição plasmática ao belzutifano, o que pode aumentar o risco de reações adversas ao WELIREG®. Monitore anemia e hipóxia e reduza a dosagem de WELIREG® conforme recomendado (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Alterações da Dose**).

Avaliação In Vitro das Interações Medicamentosas

O belzutifano é um substrato das enzimas UGT2B17, CYP2C19 e CYP3A4. O transporte ativo não é um determinante importante da disposição de belzutifano. O belzutifano não é um inibidor das enzimas CYP, das enzimas UGT ou dos transportadores, com exceção do MATE2K. O belzutifano não induz a CYP1A2, entretanto, belzutifano induz a CYP3A4 e a CYP2B6 de forma dependente da concentração.

Avaliação In Vivo das Interações Medicamentosas

Em um estudo clínico, a administração repetida de WELIREG® 120 mg uma vez ao dia resultou em uma redução de 40% na AUC do midazolam, um efeito consistente com um indutor fraco da CYP3A4. Com base na modelagem PBPK, a administração concomitante com WELIREG® pode resultar em indução moderada da CYP3A4 em pacientes que apresentam maiores exposições plasmáticas ao belzutifano (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, farmacocinética**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 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 4.

Tabela 4: 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 dose recomendada de WELIREG® em pacientes pediátricos com PPGL com 12 anos ou mais é de 120 mg administrada por via oral uma vez ao dia (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, farmacocinética**).

Pacientes geriátricos

Não é recomendado ajuste da dose de WELIREG® em pacientes idosos (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Uso Geriátrico**).

Insuficiência Renal

Não é recomendado ajuste de dose de WELIREG® em pacientes com insuficiência renal, incluindo doença renal terminal (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, farmacocinética**).

Comprometimento Hepático

Nenhum ajuste de dose de WELIREG® é recomendado em pacientes com comprometimento hepático leve. (bilirrubina total \leq limite superior da normalidade (LSN) e aspartato aminotransferase (AST) $>$ LSN ou bilirrubina total >1 a $1,5 \times$ LSN e qualquer valor de AST) ou moderado (bilirrubina total na faixa $>1,5 \times$ LSN e $\leq 3 \times$ LSN e qualquer valor de AST ou Child-Pugh B). WELIREG® não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático 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, 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Efeitos de outras drogas em WELIREG® 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 5: 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 5 podem conter contribuições da doença subjacente.

Feocromocitoma ou Paraganglioma Avançado

A segurança do belzutifano foi avaliada em um estudo clínico aberto de Fase 2 (LITESPARK-015), em 72 pacientes com PPGL avançado, irressecável ou metastático. Os pacientes foram tratados com 120 mg de belzutifano uma vez ao dia. A duração média da exposição ao belzutifano foi de 20 meses (variação: 0,3 a 32,5 meses).

As reações adversas mais comuns em tratamento com belzutifano foram anemia (96%), fadiga (39%), dispneia (31%), tontura (25%), náusea (25%), hipóxia (13%) e aumento de peso (13%).

As reações adversas mais comuns que resultaram na interrupção da dose de belzutifano foram hipóxia (4,2%), náusea (4,2%), anemia (2,8%), tontura (2,8%), dispneia (1,4%) e fadiga (1,4%). As reações adversas mais comuns que resultaram na redução da dose de belzutifano foram hipóxia (4,2%), anemia (2,8%), fadiga (2,8%), tontura (1,4%), dispneia (1,4%) e náusea (1,4%). O belzutifano foi descontinuado devido a reação adversa em 2 pacientes (2,8%).

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas notificadas em estudos clínicos com belzutifano estão listadas na tabela abaixo por classe de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência. As frequências são definidas como muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$).

Tabela 6: Reações adversas para WELIREG® 120 mg uma vez ao dia em pacientes com PPGL

Classe de Órgãos do Sistema	Reação adversa a medicamentos
Doenças do sangue e linfáticas	
Muito Comum	anemia*
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito Comum	tontura
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Muito Comum	dispneia, hipóxia
Distúrbios gastrointestinais	
Muito Comum	náusea
Distúrbios gerais e distúrbios do local de administração	
Muito Comum	fadiga
Investigações	
Muito Comum	aumento de peso

* A anemia inclui anemia e diminuição da hemoglobina

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

Registro 1.0171.0234

Importado e Registrado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 - São Paulo/SP

CNPJ: 03.560.974/0001-18 – Brasil

SAC 0800-0122232

aquimsd.brasil@msd.com

msd.com.br

Produzido por:

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Ballydine)

Clonmel, Irlanda

Venda sob prescrição.

WELIREG_BU 17_032026a_VPS



Copyright © 2023-2026 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA, e suas afiliadas.

Todos os direitos reservados.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
--	--	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 90
26/01/2026	0081113/26-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/08/2025	1146036/25-9	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	26/01/2026	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 90
07/11/2025	1474293/25-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS	40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 90
31/10/2024	1498222/24-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto	--	--	--	--	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 90

		de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					DIZERES LEGAIS		
31/10/2023	1192758/23-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 90
14/09/2023	0974022/23-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	07/06/2021	2207916/21-5	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	17/04/2023	Versão inicial de texto de bula	VPS	40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 90
			--	--	10458 -MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	--	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DIZERES LEGAIS	VPS	40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 90