

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

WELIREG®

BELZUTIFAN 40 mg

Comprimidos recubiertos - Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada comprimido recubierto de WELIREG contiene: **Belzutifan 40,00 mg**. Excipientes: Hipromelosa acetato succinato 120,0 mg; Celulosa microcristalina 175,0 mg; Manitol 145,0 mg; Croscarmelosa sódica 15,00 mg; Sílice coloidal anhidra 1,250 mg; Estearato de magnesio 3,750 mg. Recubrimiento: Alcohol polivinílico 6,000 mg; Dióxido de titanio 3,300 mg; Macrogol 3350 3,030 mg; Talco 2,220 mg; Índigo carmín laca aluminica 0,450 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Otros agentes antineoplásicos. Código ATC: L01XX74

INDICACIONES Y USO

Enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL)

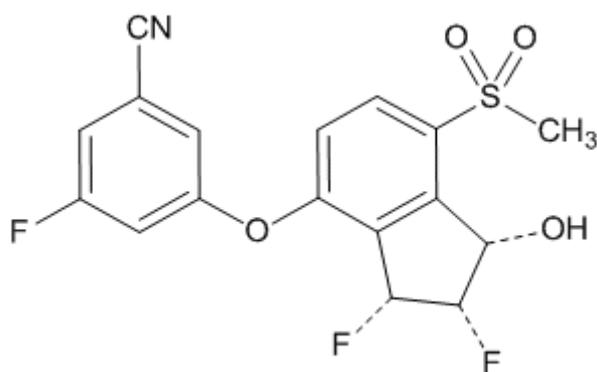
WELIREG está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) que necesiten una terapia para el carcinoma de células renales (RCC) asociado a VHL, hemangioblastomas del sistema nervioso central (SNC) o tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET), que no requieran cirugía inmediata.

Carcinoma de Células Renales Avanzado (RCC)

WELIREG está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales (RCC) avanzado después de un inhibidor del receptor de muerte programada-1 (PD-1) o del ligando 1 del receptor de muerte programada (PD-L1) y un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-TKI).

DESCRIPCIÓN

Belzutifan es un inhibidor del factor inducible por hipoxia-2 α (HIF-2 α). El nombre químico de belzutifan es 3-[[[(1S,2S,3R)-2,3-Difluoro-2,3-dihidro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-1H-inden-4-il]oxi]-5-fluorobenzonitrilo. La fórmula molecular es C₁₇H₁₂F₃NO₄S y el peso molecular es 383,34 Daltons. La estructura química es:



Belzutifan es un polvo blanco a marrón claro que es soluble en acetonitrilo, dimetoxietano, y acetona, poco soluble en acetato de etilo, muy poco soluble en isopropanol y tolueno, e insoluble en agua.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

El belzutifan es un inhibidor del factor inducible por hipoxia 2 alfa (HIF-2 α). El HIF-2 α es un factor de transcripción que desempeña un papel en la detección del oxígeno mediante la regulación de los genes que promueven la adaptación a la hipoxia. En condiciones normales de oxígeno, el HIF-2 α es objeto de degradación por el sistema ubiquitina-proteosoma a través de la unión a la proteína VHL. La falta de la proteína VHL funcional da lugar a la estabilización y acumulación del HIF-2 α . Tras la estabilización, el HIF-2 α se transloca al núcleo e interactúa con el factor inducible por hipoxia 1 beta (HIF-1 β) para formar un complejo transcripcional que conduce a la expresión de los otros genes, incluidos los genes asociados con la proliferación celular, la angiogénesis, y el crecimiento tumoral. El belzutifan se une al HIF-2 α , y en condiciones de hipoxia o de deterioro de la función de la proteína VHL, el belzutifan bloquea la interacción HIF-2 α -HIF-1 β , lo que da lugar a una reducción de la transcripción y la expresión de los genes diana del HIF-2 α . *In vivo*, el belzutifan demostró una actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto de carcinoma de células renales en ratón.

Farmacodinamia

Se observaron reducciones en los niveles circulantes plasmáticos de eritropoyetina (EPO) dependientes de la dosis y la exposición a dosis de hasta 120 mg una vez al día. La supresión máxima de la EPO se produjo después de 2 semanas de dosificación consecutiva de WELIREG (disminución porcentual media con respecto al valor inicial de aproximadamente 60 %). Los niveles medios de la EPO volvieron gradualmente a los valores iniciales después de 12 semanas de tratamiento.

La incidencia de anemia de grado 3 aumentó con una mayor exposición a belzutifan en pacientes con niveles de hemoglobina basal <12 g/dL [ver *Advertencias y Precauciones*].

Electrofisiología Cardíaca

A la dosis recomendada, WELIREG no causa grandes aumentos medios (es decir, >20 mseg) en el intervalo QT.

Farmacocinética

El $C_{\text{máx}}$ y el AUC de belzutifan aumentan proporcionalmente en un rango de dosis de 20 mg a 120 mg de WELIREG (0,17 a 1 vez la dosis recomendada aprobada). La estimación geométrica media en estado estacionario (CV%) $C_{\text{máx}}$ es de 1,5 $\mu\text{g/mL}$ (45%) y $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ es 20,4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ (62%) en pacientes tratados con 120 mg administración de WELIREG. El estado estacionario se alcanza después de aproximadamente 3 días.

Absorción

La mediana del $T_{\text{máx}}$ ocurre entre 1 y 2 horas después de la administración de WELIREG.

Efecto de la comida

Una comida rica en grasas y calorías totales aproximadamente 1.000 kcal, 56 g de grasa, 55 g de carbohidratos y 31 g de proteína) retrasó $T_{\text{máx}}$ en aproximadamente 2 horas, sin un efecto clínicamente significativo en $C_{\text{máx}}$, y AUC de belzutifan.

Distribución

La estimación media (CV%) del volumen de distribución es de 119 L (28%). La unión a proteínas plasmáticas del belzutifan es del 45%. La proporción entre las concentraciones sangre/plasma del belzutifan es de 0,88.

Eliminación

La media (CV%) estimada de depuración es de 6,0 L/h (58%) y la vida media de eliminación es de 14 horas.

Metabolismo

Belzutifan es principalmente metabolizado por UGT2B17 y CYP2C19 y en menor medida por CYP3A4 [ver *Farmacología Clínica*].

Excreción

Después de la administración oral de belzutifan radiomarcado a sujetos sanos, aproximadamente el 49,6% de la dosis se excretó en orina y el 51,7% en heces (principalmente como metabolitos inactivos).

Poblaciones Específicas

Los pacientes que son metabolizadores lentos de UGT2B17 y CYP2C19 tuvieron mayores AUC de belzutifan [ver *Farmacología Clínica*].

No hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de belzutifan basadas en la edad (19 a 90 años), sexo, etnicidad (no hispano, hispano), raza (blanco, negro, asiático, nativo americano, isleño del Pacífico), peso corporal (42 a 166 kg), insuficiencia renal leve a moderada (eGFR 30-89 mL/min/1,73 m² estimado por MDRD), o insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq LSN con ASAT $>$ LSN o bilirrubina total $>$ LSN hasta 1,5 x LSN con cualquier ASAT). El efecto de la insuficiencia renal grave (eGFR 15-29 mL/min/1,73 m²) e insuficiencia hepática moderada a grave (bilirrubina total $>$ 1,5 x LSN y cualquier ASAT) no han sido estudiados.

Estudios de Interacción de Medicamentos

Estudios Clínicos y Enfoques Basados en Modelos

Efecto de Belzutifan sobre sustratos de CYP3A: La administración concomitante de WELIREG 120 mg una vez al día con midazolam (un sustrato sensible de CYP3A4) disminuyó el AUC de midazolam en un 40% y el C_{max} en un 34%. Se predice que el AUC de midazolam disminuirá hasta un 70% en pacientes con mayores concentraciones de belzutifan (por ejemplo, metabolizadores pobres duales) [ver *Farmacología Clínica*].

Estudios In Vitro

Enzimas del citocromo P450 (CYP): Belzutifan no inhibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ni CYP3A4.

Belzutifan no induce CYP1A2 ni CYP2B6.

Sistemas de Transporte: Belzutifan es un sustrato de P-gp, OATP1B1 y OATP1B3, pero no es un sustrato de BCRP.

Belzutifan inhibe MATE2K. Belzutifan no inhibe P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, o MATE1.

Farmacogenómica

Los pacientes que son metabolizadores lentos para UGT2B17, CYP2C19, o doble - UGT2B17 y CYP2C19 - se estima que tienen 2,5, 1,3, o 3,2 veces más alto AUC_{0-24h} de belzutifan en estado estacionario en, respectivamente en comparación con los pacientes que son UGT2B17 metabolizadores normales (extensos) y CYP2C19 no pobres (ultrarrápidos, rápidos, normales e intermedios) [ver *Uso en Poblaciones Específicas*].

Los metabolizadores lentos para UGT2B17 que son homocigotos para el alelo UGT2B17*2 no tienen actividad enzimática de UGT2B17. Los metabolizadores lentos de CYP2C19 (como *2/*2, *3/*3, *2/*3) tienen una actividad enzimática de CYP2C19 significativamente reducida o ausente. Aproximadamente el 15% de los blancos, el 6% de los negros o afroamericanos, y hasta el 77% de ciertas poblaciones asiáticas son metabolizadores lentos para UGT2B17. Aproximadamente el 2% de los blancos, el 5% de los negros o afroamericanos y hasta el 19% de ciertas poblaciones asiáticas son metabolizadores lentos para CYP2C19. Aproximadamente el 0,4% de los blancos, el 0,3% de los negros o afroamericanos y hasta el 15% de ciertas poblaciones asiáticas son metabolizadores lentos para UGT2B17 y CYP2C19.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de WELIREG es de 120 mg administrada por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. WELIREG debe tomarse a la misma hora cada día y puede tomarse con o sin alimentos.

Advierta a los pacientes a tragar los comprimidos enteros. No mastique, triture ni parta WELIREG antes de tragar.

Si se omite una dosis de WELIREG, puede tomarse lo antes posible dentro del mismo día. Reanude el horario de la dosis diaria habitual de WELIREG al día siguiente. No tomar comprimidos adicionales para compensar la dosis omitida.

Si se producen vómitos en cualquier momento después de tomar WELIREG, no se debe volver a tomar la dosis. Tomar la siguiente dosis al día siguiente.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Las modificaciones de la dosis de WELIREG por reacciones adversas se resumen en la tabla 1.

Las reducciones de dosis recomendadas son:

- Primera reducción de dosis: WELIREG 80 mg por vía oral una vez al día
- Segunda reducción de dosis: WELIREG 40 mg por vía oral una vez al día
- Tercera reducción de dosis: Descontinuar permanentemente

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

| Reacción Adversa | Severidad | Modificación de Dosis |
|--|--|---|
| Anemia [ver Advertencias y Precauciones] | Hemoglobina <8 g/dL o transfusión indicada | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender hasta que la hemoglobina sea ≥ 8 g/dL. • Reanudar a la misma dosis o dosis reducida; o suspender dependiendo de la gravedad de la anemia. |
| | Intervención urgente o potencialmente mortal indicada | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender hasta que la hemoglobina sea ≥ 8 g/dL. • Reanudar a una dosis reducida o suspender permanentemente. |
| Hipoxia [ver Advertencias y Precauciones] | Disminución de la saturación de oxígeno con ejercicio (por ejemplo, oxímetro de pulso <88%) | <ul style="list-style-type: none"> • Considerar suspender hasta que se resuelva. • Reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida dependiendo de la gravedad de la hipoxia. |
| | Disminución de la saturación de oxígeno en reposo (por ejemplo, oxímetro de pulso <88% o PaO ₂ ≤ 55 mm Hg) o intervención urgente indicada | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender hasta que se resuelva. • Reanudar a una dosis reducida o suspender dependiendo de la gravedad de la hipoxia. |
| | Potencialmente mortal o hipoxia sintomática recurrente | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender permanentemente. |
| Otras Reacciones Adversas [ver Reacciones Adversas] | Grado 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender hasta que se resuelva a \leq grado 2. • Considerar reanudar a una dosis reducida (reducir en 40 mg). • Descontinuar permanentemente en caso de recurrencia de grado 3. |
| | Grado 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente. |

CONTRAINDICACIONES

No existen contraindicaciones conocidas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Anemia

WELIREG puede causar anemia severa que puede requerir transfusión de sangre.

Monitorear la anemia antes de iniciar y periódicamente durante el tratamiento con WELIREG. Transfundir a los pacientes según lo indicado clínicamente. Para pacientes con hemoglobina <8 g/dL, suspender WELIREG hasta alcanzar niveles de Hb ≥ 8 g/dL, luego reanudar a la misma dosis o dosis reducida o descontinúe permanentemente WELIREG, dependiendo de la gravedad de la anemia. Para anemia potencialmente mortal o cuando se indique una intervención urgente, suspenda WELIREG hasta que la hemoglobina sea ≥ 8 g/dL, luego reanude a una dosis reducida o suspenda permanentemente WELIREG [ver *Posología y Forma de Administración*].

Enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL)

En LITESPARK-004, la disminución de hemoglobina ocurrió en 93% de los pacientes y el 7% tuvo eventos de grado 3 [ver *Reacciones Adversas*]. El tiempo medio hasta la aparición de anemia fue de 31 días (rango: 1 día a 8,4 meses).

La seguridad de los agentes estimulantes de eritropoyesis (ESAs) para el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad de VHL tratados con WELIREG no ha sido establecida. Los estudios controlados aleatorios en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora con ESAs han demostrado que los ESAs aumentan los riesgos de muerte y reacciones cardiovasculares graves, y disminuyen la supervivencia libre de progresión y/o la supervivencia global. Consulte la información de prescripción de los ESAs para obtener más información.

Carcinoma de Células Renales Avanzado (RCC)

En LITESPARK-005, disminución de hemoglobina ocurrió en 88% de los pacientes y el 29% tuvo eventos de grado 3 [ver *Reacciones Adversas*]. El tiempo medio hasta la aparición de anemia fue de 29 días (rango: 1 día a 16,6 meses). De los pacientes con anemia, el 22% recibió solo transfusiones, el 20% de los pacientes recibió solo ESAs y el 12% recibió tanto transfusiones como ESAs.

Hipoxia

WELIREG puede causar una hipoxia severa que puede requerir la interrupción del tratamiento, oxigenoterapia suplementaria u hospitalización [ver *Posología y Forma de administración*].

Se debe monitorear la saturación de oxígeno antes de iniciar y periódicamente durante el tratamiento con WELIREG. Para la disminución de la saturación de oxígeno con ejercicio (por ejemplo, oxímetro de pulso $<88\%$ o PaO₂ ≤ 55 mmHg), considere suspender WELIREG hasta que la oximetría de pulso con ejercicio sea mayor al 88%, luego reanude a la misma dosis o a una dosis reducida. Para la disminución de la saturación de oxígeno en reposo (por ejemplo, oxímetro de pulso $<88\%$ o PaO₂ ≤ 55 mmHg) o intervención urgente indicada, suspenda WELIREG hasta que se resuelva y reanude a una dosis reducida o descontinúe. Para hipoxia potencialmente mortal o para hipoxia sintomática recurrente, descontinúe permanentemente WELIREG [ver *Posología y Forma de Administración*].

Advierta a los pacientes que informen los signos y síntomas de hipoxia inmediatamente a un proveedor de atención médica.

Enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL)

En LITESPARK-004, la hipoxia ocurrió en el 1,6% de los pacientes [ver *Reacciones Adversas*].

Carcinoma de Células Renales Avanzado (RCC)

En LITESPARK-005, la hipoxia ocurrió en el 15% de los pacientes y el 10% tuvo eventos de grado 3 [ver *Reacciones Adversas*]. De los pacientes con hipoxia, el 69% fueron tratados con oxigenoterapia. El tiempo medio hasta el inicio de la hipoxia fue de 30,5 días (rango: 1 día a 21,1 meses).

Toxicidad embriofetal

Basado en hallazgos en animales, WELIREG puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción animal, la administración oral de belzutifan a ratas embarazadas durante el período de organogénesis causó letalidad embrio-fetal, reducción del peso corporal fetal y malformaciones esqueléticas fetales a exposiciones maternas $\geq 0,2$ veces las exposiciones humanas (AUC) a la dosis recomendada de 120 mg diarios.

Advierta a las mujeres embarazadas y a las mujeres con potencial reproductivo sobre el riesgo potencial para el feto. Advierta a las mujeres con potencial reproductivo que usen anticonceptivos no hormonales efectivos durante el tratamiento con WELIREG y durante 1 semana después de la última dosis, ya que WELIREG puede hacer que algunos anticonceptivos hormonales sean ineficaces [ver *Interacciones Medicamentosas*]. Advierta a los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo que usen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con WELIREG y durante 1 semana después de la última dosis [ver *Uso en Poblaciones Específicas*].

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de Otros Medicamentos sobre WELIREG

Inhibidores de UGT2B17 o CYP2C19

La administración concomitante de WELIREG con inhibidores de UGT2B17 o CYP2C19 aumenta la exposición plasmática de belzutifan [ver *Farmacología Clínica*], lo que puede aumentar la incidencia y gravedad de las reacciones adversas de WELIREG. Monitoree la anemia y la hipoxia y reduzca la dosis de WELIREG según lo recomendado [ver *Posología y Forma de Administración, Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas*].

Efectos del WELIREG en otros medicamentos

Sustratos sensibles de CYP3A4

La administración concomitante de WELIREG con sustratos de CYP3A4 disminuye las concentraciones de CYP3A4 sustratos [ver *Farmacología Clínica*], lo que puede reducir la eficacia de estos sustratos. La magnitud de esta disminución puede ser más pronunciada en pacientes que son metabolizadores lentos duales de UGT2B17 y CYP2C19 [ver *Farmacología Clínica*]. Evite la administración concomitante de WELIREG con sustratos sensibles de CYP3A4, para los cuales una disminución mínima en la concentración puede llevar a fallos terapéuticos

del sustrato. Si no se puede evitar la administración concomitante, aumente la dosis del sustrato sensible de CYP3A4 de acuerdo con su Información de Prescripción.

Anticonceptivos Hormonales

La administración concomitante de WELIREG con anticonceptivos hormonales puede llevar a fallos anticonceptivos o un aumento en el sangrado intermenstrual [ver *Farmacología Clínica, Uso en Poblaciones Específicas*].

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad para el belzutifan.

Belzutifan no fue mutagénico en el estudio de mutación inversa bacteriana (Ames) in vitro. Belzutifan no fue clastogénico en un estudio de micronúcleos in vitro o en un estudio de micronúcleos en médula ósea de rata in vivo. No se han realizado estudios de fertilidad en animales con los hallazgos relacionados con belzutifan. En estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 3 meses de duración, los hallazgos relacionados con belzutifan incluyeron degeneración/atrofia de los testículos y hipospermia y desechos celulares del epidídimo en ratas administradas con ≥ 2 mg/kg/día (aproximadamente 0,1 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 120 mg diarios). Los hallazgos en los testículos y el epidídimo se asociaron con una disminución en el recuento y la motilidad de los espermatozoides y una morfología anormal de los espermatozoides a ≥ 6 mg/kg/día (aproximadamente 0,2 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 120 mg diarios) y no revirtieron al final del período de recuperación. Belzutifan no tuvo efectos adversos en los órganos reproductivos femeninos en estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 3 meses de duración; sin embargo, belzutifan causó letalidad embrio-fetal (pérdida posterior a la implantación) en ratas preñadas que recibieron dosis orales ≥ 60 mg/kg/día (aproximadamente 1 vez la exposición humana a la dosis recomendada basada en AUC) durante el período de organogénesis [ver *Uso en Poblaciones Específicas*].

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de Riesgo

Basado en hallazgos en estudios con animales, WELIREG puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de WELIREG en mujeres embarazadas para informar sobre el riesgo asociado al medicamento. En un estudio de reproducción animal, la administración oral de belzutifan a ratas embarazadas durante el período de organogénesis causó letalidad embrio-fetal, reducción del peso corporal fetal y malformaciones esqueléticas fetales a exposiciones maternas $\geq 0,2$ veces la exposición humana (AUC) a la dosis recomendada de 120 mg diarios (ver *Datos*). Advierta a las mujeres embarazadas y a las mujeres con potencial reproductivo sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de base de defectos mayores de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos mayores de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos de Animales

En un estudio piloto de desarrollo embrio-fetal, ratas preñadas recibieron dosis orales de 6, 60 o 200 mg/kg/día de belzutifan durante el período de organogénesis. Belzutifan causó letalidad embrio-fetal a dosis ≥ 60 mg/kg/día (aproximadamente 1 vez la exposición humana a la dosis recomendada basada en AUC). Reducción del peso corporal fetal, malformaciones de las costillas fetales y reducción de la osificación esquelética ocurrieron a dosis de 6 y 60 mg/kg/día (aproximadamente $\geq 0,2$ veces la exposición humana a la dosis recomendada basada en AUC).

Lactancia

Resumen de Riesgo

No hay datos sobre la presencia de belzutifan o sus metabolitos en la leche humana o sus efectos en el niño lactante o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en un niño lactante, advierta a las mujeres no amamantar durante el tratamiento con WELIREG y durante 1 semana después de la última dosis.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

WELIREG puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*ver Uso en Poblaciones Específicas*].

Pruebas de Embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con WELIREG.

Anticoncepción

Mujeres

Advierta a las mujeres con potencial reproductivo que usen anticonceptivos no hormonales efectivos durante el tratamiento con WELIREG y durante 1 semana después de la última dosis. WELIREG puede hacer que algunos anticonceptivos hormonales sean ineficaces [*ver Interacciones Medicamentosas*].

Hombres

Advierta a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con WELIREG y durante 1 semana después de la última dosis.

Infertilidad

Basado en hallazgos en animales, WELIREG puede afectar la fertilidad en hombres y mujeres con potencial reproductivo [*ver Toxicología No Clínica*]. Se desconoce la reversibilidad del efecto sobre la fertilidad.

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de WELIREG no se han establecido en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

De los pacientes que recibieron WELIREG en LITESPARK-004, el 3,3% eran ≥ 65 años [ver *Estudios Clínicos*] Los estudios clínicos de WELIREG en pacientes con VHL no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años y mayores para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 372 pacientes que recibieron WELIREG para RCC avanzado en LITESPARK-005, el 62% de los pacientes eran menores de 65 años, el 28% de los pacientes tenían entre 65 y 74 años, y el 10% tenían 75 años o más. No se informó de ninguna diferencia general en la eficacia entre los pacientes que tenían ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes. Las interrupciones de la dosis ocurrieron en el 48% de los pacientes ≥ 65 años y en el 34% de los pacientes más jóvenes. Las reducciones de la dosis ocurrieron en el 18% de los pacientes ≥ 65 años y en el 10% de los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia Renal

No se recomienda la modificación de la dosis de WELIREG en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60-89 mL/min/1,73 m² estimado por MDRD) y moderada (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m²) [ver *Farmacología Clínica*]. WELIREG no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR 15-29 mL/min/1,73 m²).

Insuficiencia Hepática

No se recomienda la modificación de la dosis de WELIREG en pacientes con insuficiencia hepática leve [bilirrubina total \leq límite superior de lo normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (ASAT) $>$ LSN o bilirrubina total > 1 a $1,5 \times$ LSN y cualquier ASAT]. WELIREG no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN y cualquier ASAT) [ver *Farmacología Clínica*].

Metabolizadores Lentos Duales UGT2B17 y CYP2C19

Los pacientes que son metabolizadores lentos duales UGT2B17 y CYP2C19 tienen mayores exposiciones a belzutifan, lo que puede aumentar la incidencia y gravedad de las reacciones adversas de WELIREG. Monitoree de cerca las reacciones adversas en pacientes que son metabolizadores pobres de UGT2B17 y CYP2C19 [ver *Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas, Farmacología Clínica*].

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se discuten en otras partes del prospecto:

- Anemia [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Hipoxia [ver *Advertencias y Precauciones*]

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL)

LITESPARK-004

La seguridad de WELIREG se evaluó en un estudio clínico abierto (LITESPARK-004) en 61 pacientes con enfermedad de VHL que tenían al menos un tumor sólido medible localizado en el riñón [ver Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron WELIREG 120 mg por vía oral una vez al día. La duración media de la exposición a WELIREG fue de 68 semanas (rango: 8,4 a 104,7 semanas).

Los eventos adversos serios ocurrieron en el 15% de los pacientes que recibieron WELIREG, incluyendo: anemia, hipoxia, reacción anafiláctica, desprendimiento de retina y oclusión de la vena central de la retina (1 paciente cada uno).

La discontinuación permanente de WELIREG debido a reacciones adversas ocurrió en el 3,3% de los pacientes. Reacciones adversas que resultaron en la discontinuación permanente de WELIREG fueron: mareo y sobredosis de opioides (1,6% cada uno).

Las interrupciones de la dosis de WELIREG debido a una reacción adversa, ocurrieron en el 39% de los pacientes. Reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosis en >2% de los pacientes fueron: fatiga, disminución de hemoglobina, anemia, náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza y síndrome gripal.

Las reducciones de la dosis de WELIREG debido a una reacción adversa ocurrieron en el 13% de los pacientes. La reacción adversa más frecuentemente reportada que requirió reducción de la dosis fue fatiga (7%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$), incluyendo anomalías de laboratorio, que ocurrieron en pacientes que recibieron WELIREG fueron: disminución de hemoglobina, fatiga, aumento de creatinina, dolor de cabeza, mareo, aumento de glucosa y náuseas.

La tabla 2 resume las reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con WELIREG en LITESPARK-004.

Tabla 2: Reacciones adversas ocurriendo en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron WELIREG en LITESPARK-004

| Reacción adversa | WELIREG (n=61) | |
|-------------------------|--------------------------|------------------|
| | Todos los grados* (%) | Grado 3-4 (%) |
| General | | |
| Fatiga† | 64 | 5 |
| Sistema nervioso | | |
| Dolor de cabeza† | 39 | 0 |
| Mareo† | 38 | 0 |

| | | |
|--|----|-----|
| Gastrointestinal | | |
| Náusea | 31 | 0 |
| Constipación | 13 | 0 |
| Dolor abdominal† | 13 | 0 |
| Trastornos oculares | | |
| Deterioro visual‡ | 21 | 3,3 |
| Infecciones | | |
| Infección vía respiratoria superior † | 21 | 0 |
| Respiratorio, torácico y mediastinal | | |
| Disnea | 20 | 1,6 |
| Musculoesquelético y tejido conectivo | | |
| Artralgia | 18 | 0 |
| Mialgia | 16 | 0 |
| Vascular | | |
| Hipertensión | 13 | 3,3 |
| Metabolismo y nutrición | | |
| Aumento de peso | 12 | 1,6 |

* Calificado según NCI CTCAE v4.0

† Incluye otros términos relacionados

‡ Incluye deterioro visual, visión borrosa, oclusión de la vena central de la retina y desprendimiento de retina

La tabla 3 resume las anomalías de laboratorio en LITESPARK-004.

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio seleccionadas ($\geq 10\%$) que empeoraron desde el inicio en pacientes que recibieron WELIREG en LITESPARK-004

| Anormalidad de Laboratorio* | WELIREG (n=61) | |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------|
| | Grados 1-4 % | Grados 3-4 % |
| Hematología | | |
| Disminución de hemoglobina | 93 | 7 |
| Disminución de leucocitos | 11 | 0 |
| Química | | |
| Aumento de creatinina | 64 | 0 |
| Aumento de glucosa | 34 | 4,9 |
| Aumento de ALAT | 20 | 0 |
| Aumento de ASAT | 16 | 0 |
| Disminución de calcio (corregido) | 10 | 0 |

| | | |
|------------------------|----|-----|
| Disminución de fosfato | 10 | 1,6 |
|------------------------|----|-----|

* El denominador utilizado para calcular la tasa se basa en todos los pacientes de la población de análisis de seguridad.

Carcinoma de Células Renales Avanzado (RCC)

LITESPARK-005

La seguridad de WELIREG se evaluó en un estudio aleatorizado, controlado activamente (LITESPARK-005) en 732 pacientes con RCC avanzado que hubieran progresado después de recibir inhibidores de punto de control PD-1 o PD-L1 y terapias dirigidas al receptor de VEGF [ver Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron 120 mg de WELIREG (n=372) o 10 mg de everolimus (n=360) por administración oral una vez al día. La duración media de exposición a WELIREG fue de 7,6 meses (rango de 0,1 a 28,5 meses).

Reacciones adversas serias ocurrieron en el 38% de los pacientes que recibieron WELIREG. Reacciones adversas serias en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con WELIREG fueron hipoxia (7%), anemia (5%), neumonía (3,5%), hemorragia (3%) y derrame pleural (2,2%). Reacciones adversas fatales ocurrieron en el 3,2% de los pacientes que recibieron WELIREG, incluyendo sepsis (0,5%) y hemorragia (0,5%).

La discontinuación permanente de WELIREG debido a reacciones adversas ocurrió en el 6% de los pacientes. Reacciones adversas que resultaron en discontinuación permanente ($\geq 0,5\%$) de WELIREG fueron: hipoxia (1,1%), anemia (0,5%) y hemorragia (0,5%).

Interrupciones de la dosis de WELIREG debido a una reacción adversa ocurrieron en el 39% de los pacientes. Reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosis en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron anemia (8%), hipoxia (5%), COVID-19 (4,3%), fatiga (3,2%) y hemorragia (2,2%).

Reducciones de la dosis de WELIREG debido a una reacción adversa ocurrieron en el 13% de los pacientes. Reacciones adversas que requirieron reducción de la dosis en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron: hipoxia (5%) y anemia (3,2%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$), incluyendo anormalidades de laboratorio, que ocurrieron en pacientes que recibieron WELIREG fueron: hemoglobina disminuida, fatiga, dolor musculoesquelético, aumento de creatinina, disminución de linfocitos, aumento de alanina aminotransferasa, disminución de sodio, aumento de potasio y aumento de aspartato aminotransferasa.

La tabla 4 resume las reacciones adversas en LITESPARK-005.

Tabla 4: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes con RCC avanzado Recibiendo WELIREG en LITESPARK-005

| Reacción Adversa | WELIREG (n=372) | | Everolimus (n=360) | |
|--|-----------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|
| | Todos los grados* (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los grados* (%) | Grado 3-4 (%) |
| Fatiga† | 43 | 3,2 | 41 | 6 |
| Edema† | 20 | 0,5 | 23 | 0,6 |
| Musculoesquelético y tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético† | 34 | 1,1 | 27 | 2,2 |
| Gastrointestinal | | | | |
| Náuseas | 17 | 0,5 | 11 | 0,3 |
| Constipación | 15 | 0 | 8 | 0 |
| Vómitos | 11 | 0,8 | 8 | 0,8 |
| Diarrea† | 11 | 1,3 | 19 | 1,4 |
| Dolor Abdominal† | 10 | 0,8 | 8 | 0,3 |
| Respiratorio, Torácico y Mediastinal | | | | |
| Disnea† | 16 | 1,6 | 16 | 2,5 |
| Hipoxia | 15 | 10 | 1,4 | 1,4 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del Apetito | 13 | 1,1 | 16 | 0 |
| Sistemas Nerviosos | | | | |
| Dolor de Cabeza† | 12 | 0,5 | 8 | 0,3 |
| Mareo† | 11 | 0 | 1,9 | 0 |

* Calificado según NCI CTCAE v5.0

† Incluye otros términos relacionados

Reacciones adversas clínicamente relevantes en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron WELIREG en LITESPARK-005 incluyeron: hemorragia (9%) [incluyendo hemorragia intracraneal/cerebral (0,8%)], erupción cutánea (8%), hipertensión (6%), deterioro visual [incluyendo visión borrosa (4%), disminución de la agudeza visual (1,1%), deterioro visual (0,5%), y desprendimiento de retina (0,3%)] (6%) y aumento de peso (5%).

La tabla 5 resume las anomalías de laboratorio en LITESPARK-005.

Tabla 5: Anormalidades de laboratorio seleccionadas ($\geq 20\%$) que empeoraron desde el inicio en pacientes con RCC avanzado que recibieron WELIREG en LITESPARK-005

| Prueba de Laboratorio* | WELIREG | | Everolimus | |
|---------------------------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | Todos los Grados† % | Grados 3-4 % | Todos los Grados† % | Grados 3-4 % |
| Hematología | | | | |
| Disminución de hemoglobina | 88 | 29 | 76 | 17 |
| Disminución de linfocitos | 34 | 8 | 53 | 20 |
| Química | | | | |
| Creatinina aumentada | 34 | 4,7 | 43 | 5,1 |
| Aumento de alanina aminotransferasa | 32 | 2,2 | 40 | 1,1 |
| Sodio disminuido | 31 | 1,6 | 36 | 0,8 |
| Potasio aumentado | 29 | 2,5 | 20 | 2,8 |
| Aumento de aspartato aminotransferasa | 27 | 2,2 | 38 | 2 |
| Glucosa disminuida | 22 | 1,1 | 19 | 1,1 |
| Calcio disminuido | 21 | 1,1 | 45 | 3,1 |

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían tanto una medición de laboratorio basal y al menos otra medición realizada durante el estudio: WELIREG (rango: 359 a 366 pacientes), y everolimus (rango: 351 a 356 pacientes).

† Calificado según NCI CTCAE v5.0

ESTUDIOS CLÍNICOS

Enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL)

La eficacia de WELIREG se evaluó en LITESPARK-004, un estudio clínico abierto en 61 pacientes con RCC asociado a VHL diagnosticado en base a una alteración germinal de VHL y con al menos un tumor sólido medible localizado en el riñón según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1. Los pacientes enrolados tenían otros tumores asociados a VHL, incluidos: hemangioblastomas del SNC y pNET. Los hemangioblastomas del SNC y pNET en estos pacientes fueron diagnosticados basándose en la presencia de al menos un tumor sólido medible en el cerebro/columna vertebral o páncreas, respectivamente, según lo definido por RECIST v1.1 e identificado por IRC. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad metastásica. Los pacientes recibieron WELIREG 120 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las características de la población del estudio fueron: edad media 41 años [rango 19-66 años], 3,3% edad 65 o más; 53% hombres; 90% eran blancos, 3,3% eran negros o afroamericanos, 1,6% eran asiáticos y 1,6% eran hawaianos

nativos u otros isleños del Pacífico; 82% tenían un ECOG PS de 0, 16% tenían un ECOG PS de 1 y 1,6% tenían un ECOG PS de 2; y 84% tenían enfermedad VHL tipo I. El diámetro mediano de las lesiones objetivo de RCC por comité de revisión independiente central (IRC) fue de 2,2 cm (rango 1-6,1). El tiempo mediano desde el diagnóstico radiográfico inicial de los tumores de RCC asociados a VHL que llevaron a la inscripción en LITESPARK-004 hasta el momento del tratamiento con WELIREG fue de 17,9 meses (rango 2,8-96,7). El 77% de los pacientes habían tenido procedimientos quirúrgicos previos para RCC.

El criterio principal de eficacia para el tratamiento del RCC asociado a VHL fue la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) medida por evaluación radiológica utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1 según lo evaluado por IRC. Los criterios de eficacia adicionales incluyeron la duración de la respuesta (DoR), y el tiempo hasta la respuesta (TTR, por sus siglas en inglés).

La tabla 6 resume los resultados de eficacia para el RCC asociado a VHL en LITESPARK-004.

Tabla 6: Resultados de eficacia (evaluación IRC) para LITESPARK-004 para el RCC asociado a VHL

| Medida de Resultado de Eficacia | WELIREG n=61 |
|---|--------------------------|
| Tasa de Respuesta Objetiva, % (n) (IC 95%) | 49% (30)* (36, 62) |
| Respuesta completa | 0% |
| Respuesta parcial | 49% |
| Duración de la Respuesta | |
| Mediana en meses (rango) | No alcanzado (2,8+, 22+) |
| % (n) con DoR ≥ 12 meses | 56% (17/30) |

* Todos los pacientes con una respuesta fueron seguidos durante un mínimo de 18 meses desde el inicio del tratamiento.

+ Denota respuesta en curso.

Para RCC asociado a VHL, la mediana de TTR fue de 8 meses (rango 2,7, 19).

Tabla 7 resume los resultados de eficacia para VHL-asociado pNET o hemangioblastomas del SNC en LITESPARK-004.

Tabla 7. Resultados de eficacia (evaluación IRC) para LITESPARK-004 para subgrupos asociados a VHL con hemangioblastomas del SNC o pNET

| Criterio de valoración | Pacientes con hemangioblastomas del SNC n=24* | Pacientes con pNET n=12* |
|--|--|-----------------------------|
| Tasa de Respuesta Objetiva, % (n) (IC 95%) | 63%, (15) (41, 81) | 83% (10) (52, 98) |
| Respuesta completa | 4% (1) | 17% (2) |
| Respuesta parcial | 58% (14) | 67% (8) |
| Duración de la respuesta | | |
| Mediana en meses (rango) | No alcanzada (3,7+, 22+) | No alcanzada (11+, 19+) |
| % (n) con DoR ≥12 meses | 73% (11/15) | 50% (5/10) |

* Número de pacientes con lesiones sólidas medibles, basado en la evaluación del IRC.

+ Denota respuesta en curso.

Para los hemangioblastomas del SNC asociados a VHL, TTR fue 3,1 meses (rango 2,5, 11). Para VHL-asociado pNET, mediana TTR fue 8,1 meses (rango 2,7, 11).

Se observaron disminuciones en el tamaño de los quistes peritumorales asociados a hemangioblastoma del SNC.

Carcinoma de Células Renales Avanzado (RCC)

La eficacia de WELIREG se evaluó en LITESPARK-005, un estudio clínico abierto, aleatorizado y controlado en 746 pacientes con RCC de células claras no reseccable, localmente avanzado o metastásico que hubiera progresado después de recibir inhibidores de punto de control PD-1 o PD-L1 y terapias dirigidas al receptor de VEGF ya sea en secuencia o en combinación.

Los pacientes podían haber recibido hasta 3 regímenes de tratamiento previos y debían tener enfermedad medible según RECIST v1.1. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 120 mg de WELIREG o 10 mg de everolimus por administración oral una vez al día. La aleatorización se estratificó por categorías de riesgo IMDC (favorable versus intermedio versus pobre) y número de terapias dirigidas al receptor de VEGF (1 versus 2-3). Los pacientes fueron evaluados radiológicamente en la semana 9 desde la fecha de aleatorización, luego cada 8 semanas hasta la semana 49, y cada 12 semanas después de eso.

Las características de la población del estudio fueron: edad media 63 años [rango 22 a 90 años], 42% de edad 65 o más; 78% hombres; 79% blancos; 12% asiáticos; 1% negros o afroamericanos; 11% hispanos o latinos; 44% con estado funcional ECOG 0 y 55% con estado funcional ECOG 1. Terapias previas: 13% de los pacientes tenían 1 línea de terapia previa, 43% tenían 2 líneas de terapia previas y 43% tenían 3 líneas de terapia previas; 49% habían recibido 2 a 3 terapias dirigidas al receptor de VEGF previas. La distribución de los pacientes por categorías de riesgo IMDC fue 22% favorable, 66% intermedio y 12% pobre. Los sitios comunes de metástasis en los pacientes eran: 65% pulmón, 59% ganglios linfáticos y 49% hueso.

Los principales criterios de valoración de eficacia fueron la Supervivencia Libre de Progresión (PFS, por sus siglas en inglés) medida por BICR usando RECIST v1.1 y la Supervivencia Global (OS, por sus siglas en inglés). Un criterio de valoración adicional de eficacia incluyó la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) por BICR usando RECIST v1.1.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS para pacientes aleatorizados a WELIREG en comparación con everolimus. La tabla 8 y la figura 1 resumen los resultados de eficacia para LITESPARK-005.

Tabla 8: Resultados de Eficacia para RCC Avanzado (evaluación IRC) para LITESPARK-005

| Medida de Resultado de Eficacia | WELIREG n=374 | Everolimus n=372 |
|--|-------------------|---------------------|
| Supervivencia Libre de Progresión (PFS) | | |
| Número de eventos, n (%) | 257 (69%) | 262 (70%) |
| Enfermedad progresiva | 234 (63%) | 222 (60%) |
| Muerte | 23 (6%) | 40 (11%) |
| Mediana en meses (IC 95%) * | 5,6 (3,9, 7,0) | 5,6 (4,8, 5,8) |
| Índice de riesgo † (IC 95%) | 0,75 (0,63, 0,90) | |
| Valor p ‡ | 0,0008 | |
| Tasa de Respuesta Objetiva Confirmada | | |
| Número de pacientes con enfermedad medible al inicio | 373 | 364 |
| Tasa de Respuesta Objetiva % (n) (IC 95%) | 22% (82) (18, 27) | 4% (13) (2, 6) |
| Respuesta completa | 3% (10) | 0% (0) |
| Respuesta parcial | 19% (72) | 4% (13) |
| Valor p § | <0,0001 | |

* Del método de producto-límite (Kaplan-Meier) para datos censurados

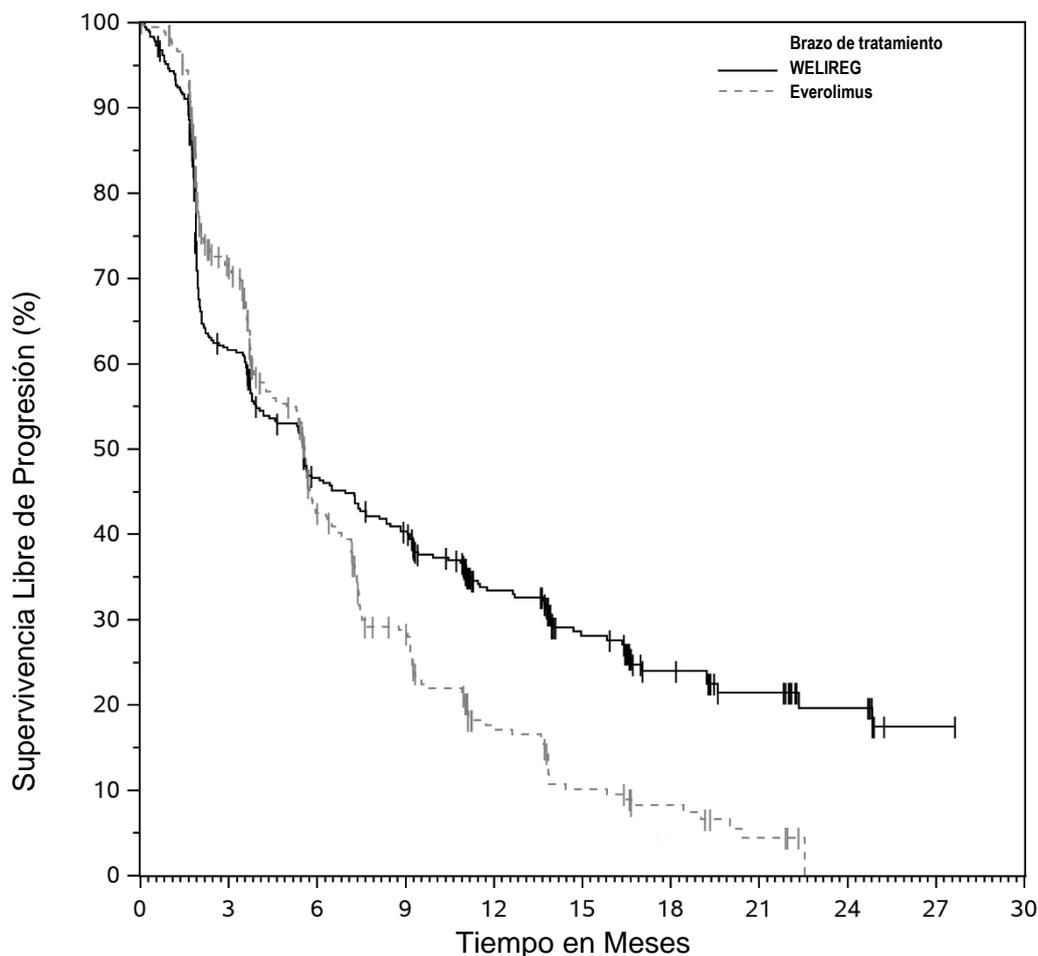
† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

‡ Valor p unilateral basado en la prueba de rango logarítmico estratificado comparado con el límite de significancia de 0,0021.

§ Valor p unilateral basado en el método estratificado de Miettinen y Nurminen (M&N).

Entre los 82 pacientes tratados con WELIREG que lograron una respuesta confirmada basada en BICR según RECIST 1.1, 25 (30%) pacientes tuvieron una duración de respuesta ≥ 12 meses. Los resultados de OS estuvieron inmaduros. En el momento del análisis preespecificado posterior, el 59% de los pacientes había muerto en la población aleatorizada.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en LITESPARK-005



Número en Riesgo

| | | | | | | | | | | | |
|------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|
| WELIREG | 374 | 218 | 157 | 134 | 85 | 55 | 32 | 20 | 11 | 1 | 0 |
| Everolimus | 372 | 226 | 113 | 68 | 31 | 17 | 10 | 4 | 0 | 0 | 0 |

SOBREDOSIS

No hay un tratamiento específico para la sobredosis con WELIREG. En casos de sospecha de sobredosis, suspenda WELIREG e instituya cuidados de soporte clínico. Ocurrió hipoxia de grado 3 a dosis de 120 mg dos veces al día y trombocitopenia de grado 4 a dosis de 240 mg una vez al día (aproximadamente 2 veces la dosis recomendada).

Ante una eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES

Cada frasco de WELIREG contiene 90 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.933

Fabricado por: **MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Ballydine)**, Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary, E91 V091, Irlanda.

INDUSTRIA IRLANDESA

Acondicionado primario y secundario por: **Merck Sharp & Dohme B.V.**, Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN, Países Bajos.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: Mar/2025 – Disposición 1751/25

Physician_MK-6482-012024-uspi-mk6482-t-2312r002-B000001795-AR

Copyright © 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA y todas sus afiliadas. Todos los derechos reservados.