

INFORMACIÓN SELECCIONADA DE SEGURIDAD

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

WELIREG está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) que requieren una terapia para el carcinoma de células renales (RCC) asociado a VHL, hemangioblastomas del sistema nervioso central (SNC), o tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET), y para quienes los procedimientos localizados son inadecuados o indeseables.

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).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Posología – Dosis recomendada

La dosis recomendada de WELIREG es de 120 mg (tres comprimidos de 40 mg) administrados por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros.

El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

Las modificaciones de la dosis de WELIREG por reacciones adversas se resumen en la Tabla 1 (consulte la sección Advertencias especiales y precauciones para la administración).

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis

Reacciones adversas	Severidad*	Modificación de la dosis
Anemia <i>(consulte la sección Advertencias especiales y precauciones para la administración)</i>	Grado 3: Hemoglobina (Hgb) < 8 g/dL, transfusión indicada	<ul style="list-style-type: none"> Suspender hasta que se resuelva a ≤ Grado 2 (Hb ≥ 8 g/dL). Reanudar a la misma dosis o dosis reducida; o suspender dependiendo de la gravedad de la anemia.
	Grado 4: Potencialmente mortal o intervención urgente indicada	<ul style="list-style-type: none"> Suspender hasta que se resuelva a ≤ Grado 2 (Hb ≥ 8 g/dL). Reanudar a una dosis reducida (reducir 40 mg) o suspender de forma permanente.
Hipoxia <i>(consulte la sección Advertencias especiales y precauciones para la administración)</i>	Grado 2: Disminución de la saturación de oxígeno con el ejercicio (p. ej., oxímetro de pulso < 88 %),	<ul style="list-style-type: none"> Considere suspender la administración hasta que se resuelva. Reanudar con la misma dosis o con una dosis reducida según la severidad de la hipoxia.
	Grado 3: Disminución de la saturación de oxígeno en reposo (p. ej., 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 a ≤ Grado 2. Reanudar a una dosis reducida (reducir 40 mg) o suspender según la severidad y la persistencia de la hipoxia.
	Grado 4: Potencialmente mortal o hipoxia sintomática recurrente	<ul style="list-style-type: none"> Suspender de forma permanente.

Otras reacciones adversas	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de la dosis hasta que se resuelva a \leq Grado 2. • Considere reanudar a una dosis reducida (reducir 40 mg). • Suspender de forma permanente en caso de recurrencia de Grado 3.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente.

* Según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE del NCI), versión 4.0

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al (los) principio(s) activo(s) o a cualquiera de los excipientes enumerados en la formulación.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN

Anemia por disminución de la eritropoyetina

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 tabla más arriba).

En LITESPARK-004, la disminución de hemoglobina ocurrió en 93% de los pacientes y el 7% tuvo eventos de grado 3. El tiempo medio hasta la aparición de anemia fue de 31 días (rango: 1 día a 8,4 meses). En LITESPARK-005, disminución de hemoglobina ocurrió en 88% de los pacientes y el 29% tuvo eventos de grado 3. El tiempo medio hasta la aparición de anemia fue de 29 días (rango: 1 día a 16,6 meses)

La incidencia de anemia de grado 3 aumentó con una mayor exposición a belzutifan en pacientes con niveles de hemoglobina basal <12 g/dL

Hipoxia

WELIREG puede causar una hipoxia severa que puede requerir la interrupción del tratamiento, oxigenoterapia suplementaria u hospitalización.

Se debe monitorear la saturación de oxígeno de los pacientes con oximetría de pulso antes de iniciar el tratamiento con WELIREG y periódicamente durante este. Para la disminución de la saturación de oxígeno con ejercicio (por ejemplo, oxímetro de pulso $<88\%$ o $\text{PaO}_2 \leq 55$ 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 $\text{PaO}_2 \leq 55$ 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 tabla más arriba).

En LITESPARK-004, la hipoxia ocurrió en el 1,6% de los pacientes. En LITESPARK-005, la hipoxia ocurrió en el 15% de los pacientes y el 10% tuvo eventos de grado 3.

Toxicidad embrifetal

Basado en hallazgos en animales, WELIREG puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

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.

Embarazo

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. Advierta a las mujeres embarazadas y a las mujeres con potencial reproductivo sobre el riesgo potencial para el feto. Verifique el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con WELIREG.

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.

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.

Lactancia materna

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.

Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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 ≤ límite superior de lo normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (ASAT) > LSN o bilirrubina total >1 a 1,5 x LSN y cualquier ASAT]. WELIREG no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total >1,5 x LSN y cualquier ASAT).

Población pediátrica

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

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.

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad del WELIREG se evaluó en un estudio clínico abierto de fase 2 (Estudio-004), en 61 pacientes con RCC asociado a la enfermedad de VHL y que no requerían nefrectomía inmediata o nefrectomía parcial. Los pacientes fueron tratados con 120 mg de belzutifan una vez al día. La mediana de duración de la exposición al WELIREG fue de 68 semanas (rango: de 8.4 a 104.7 semanas).

Las reacciones adversas más frecuentes con WELIREG fueron anemia (93%), fatiga (64%), mareos (38%) y náuseas (31%).

Las reacciones adversas de Grado 3 o Grado 4 más frecuentes fueron anemia (7%), y fatiga (5%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 15% de los pacientes que recibieron WELIREG, incluidas anemia,

hipoxia, reacción anafiláctica, desprendimiento de retina y oclusión de la vena central de la retina (1 paciente cada una).

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).

La interrupción de la dosis de WELIREG debido a reacciones adversas se produjo en aproximadamente el 39% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción de la dosis de WELIREG fueron fatiga, disminución de la hemoglobina, anemia, náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza y síndrome gripal.

La reducción de la dosis de WELIREG debido a reacciones adversas se produjo en aproximadamente 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 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, tratados con belzutifan 120 mg (n=372) una vez al día (exposición mediana 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 $>2\%$ 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 anomalías 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.

Reacciones adversas clínicamente relevantes en $<10\%$ de los pacientes que recibieron WELIREG en LITESPARK- 005 incluyeron: hemorragia (9%) [incluyendo hemorragia intracranial/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%).

Efectos del belzutifan en otros medicamentos

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.

La administración concomitante de WELIREG con anticonceptivos hormonales puede llevar a fallos anticonceptivos o un aumento en el sangrado intermenstrual.

Efectos de otros medicamentos sobre el belzutifan

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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El belzutifan puede tener una influencia insignificante en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Durante la administración de WELIREG, pueden producirse mareos y fatiga.

Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con WELIREG no les está afectando negativamente.

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.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

Antes de prescribir WELIREG®, consulta la información para prescribir completa.

Fecha de última revisión 14.03.2025